
Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke



**Differentialdiagnosen der Sarkopenie:
neuromuskuläre Erkrankungen bei geriatrischen Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Fabian Alexander Hofmeister

aus

München

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Drey

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Barbara Thorand
PD Dr. Dr. Sabine Krause

Mitbetreuung durch die promovierte
Mitarbeiterin: PD Dr. Uta Ferrari

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2024

Meinem Vater

„Unsere größte Schwäche liegt im Aufgeben. Der sichere Weg zum Erfolg ist immer, es doch noch einmal zu versuchen.“

– Thomas Alva Edison

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis:	9
1. Einleitung	10
1.1. Sarkopenie.....	10
1.1.1. Allgemeines zur Sarkopenie	10
1.1.2. Definition der Sarkopenie.....	10
1.1.3. Epidemiologie und Ätiologie.....	11
1.1.4. Diagnostik der Sarkopenie.....	11
1.1.5. Therapie und Outcome	14
1.2. Sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM)	15
1.2.1. Allgemeines zur sIBM	15
1.2.2. Epidemiologie und Ätiologie der sIBM.....	15
1.2.3. Diagnostik der sIBM.....	16
1.2.4. Therapie und Outcome der sIBM	17
1.3. Motoneuronerkrankungen	18
1.3.1. Allgemeines zu Motoneuronerkrankungen	18
1.3.2. Allgemeines zur amyotrophe Lateralsklerose (ALS).....	18
1.3.3. Epidemiologie und Ätiologie der sporadischen ALS	19
1.3.4. Diagnostik der ALS	19
1.3.5. Therapie und Outcome der ALS.....	21
1.4. Myotone Dystrophien	22
1.4.1. Allgemeines zu myotonen Dystrophien	22
1.4.2. Epidemiologie und Ätiologie der myotonen Dystrophien	23
1.4.3. Diagnostik der myotonen Dystrophien	23
1.4.4. Therapie und Outcome der myotonen Dystrophien.....	24
2. Herleitung der Aufgabenstellung	25
2.1. Grundlagen	25
2.2. Studienpopulation	25

2.2.1.	Kohorte neuromuskulär Erkrankter (NME)	25
2.2.2.	Kohorte Hüftfrakturpatienten (NEUSARC-Studie)	26
2.3.	Fragestellung	26
3.	Methodenteil	28
3.1.	Diagnostik der Sarkopenie	28
3.1.1.	Vorwort Sarkopenie-Screening der Studienpopulation	28
3.1.2.	SARC-F-Fragebogen.....	28
3.1.3.	Handkraftmessung.....	29
3.1.4.	Bestimmung der Körperzusammensetzung bei Sarkopenie	29
3.1.5.	Prinzip der bioelektrischen Impedanzanalyse	30
3.1.6.	Bestimmung der Muskelmasse	31
3.1.7.	Mini nutritional Assessment	32
3.2.	Muskelbiopsie der NEUSARC-Kohorte.....	33
3.3.	Muskelbiopsie der NME-Kohorte.....	34
3.4.	Statistische Auswertung	34
4.	Ergebnisse	36
4.1.	Studienpopulation Ergebnisse.....	36
4.1.1.	Auswertung Sarkopenie-Screening aller Probanden.....	36
4.1.2.	Vergleich Sarkopenie-Status der NEUSARC-Kohorte.....	38
4.1.3.	Vergleich prä-sarkopener Probanden beider Kohorten.....	40
4.1.4.	Vergleich sarkopener Probanden beider Kohorten.....	41
4.1.5.	Demographische Daten der NME-Kohorte.....	42
4.1.6.	Vergleich Sarkopenie-Status der NME-Kohorte	44
4.2.	Muskelbiopsien	45
4.3.	Vergleich der Epidemiologie und Befallsmuster.....	47
4.4.	Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien	49
5.	Diskussion und Interpretation der Ergebnisse	51
5.1.	Frage 1: Differentialdiagnostik durch Sarkopenie- Assessment	51
5.1.1.	Vergleich epidemiologischer und demographischer Daten.....	51
5.1.1.	SARC-F	52
5.1.2.	Handkraftmessung	54

5.1.3. Bestimmung des ASMI	56
5.1.5. MNA-Fragebogen.....	58
5.2. Frage 2: Differenzierung und zusätzliche Diagnostik	60
5.2.1. Erweiterter diagnostischer Algorithmus	60
5.2.2. Muskelbiopsie als diagnostische Ergänzung.....	63
6. Diskussion der Methodik und Limitationen	67
Danksagungen.....	71
Affidavit.....	72
Literaturverzeichnis	73
Publikationsliste.....	86

Editorische Notiz: In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit häufig das generische Maskulinum verwendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechterunabhängig verstanden werden soll.

Zusammenfassung

Aufgrund des demographischen Wandels sowie einer steigenden Lebenserwartung kommt es - nicht nur in Deutschland - zu einer zunehmend älteren Gesamtbevölkerung. Sarkopenie und die Behandlung der Sarkopenie stellt unter den im höheren Lebensalter gehäuft auftretenden Erkrankungen eine besondere Herausforderung dar. Sarkopenie bezeichnet einen altersbedingten Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft. Dieser Verlust hat nicht nur alltagseinschränkende Auswirkungen für Betroffene, sondern führt auch vermehrt zu Gangunsicherheit und Stürzen. Dies wiederum hat bei geriatrischen Patienten oft Frakturen und Hospitalisierungen zur Folge, was zu einer höheren Mortalität der Erkrankten führt und erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem verursacht.

Jedoch ist Sarkopenie nur eine von vielen Erkrankungen, die im höheren Lebensalter zu einer reduzierten Muskelmasse und reduzierten muskulären Leistungsfähigkeit führen können. Bestimmte neuromuskuläre Erkrankungen treten gehäuft erst in höherem Lebensalter in Erscheinung. Mitunter sind diese schwer zu diagnostizieren und so kommt es zu einer teils erheblichen Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung. Die häufigste entzündliche Muskelerkrankung des älteren Menschen ist die sporadische Einschlusskörpermyositis, die häufigste genetisch verursachte Muskelerkrankung im Alter die myotone Dystrophie. Amyotrophe Lateralsklerose stellt die häufigste Motoneuronen-Erkrankung des älteren Menschen dar.

Ziel dieser Arbeit war es, Probanden mit den am häufigsten im höheren Lebensalter auftretenden neuromuskulären Erkrankungen einem Sarkopenie-Screening zu unterziehen und zu untersuchen, ob Erkrankte sich mit ähnlicher Symptomatik und Testergebnissen präsentieren würden und die untersuchten Erkrankungen mögliche Differentialdiagnosen zur Sarkopenie darstellen. Falls ja, sollten diagnostischen Richtlinien der einzelnen neuromuskulären Erkrankungen mit denen der Sarkopenie verglichen werden, um hieraus eine Empfehlung zur Erweiterung des Sarkopenie-Screenings zum Ausschluss dieser möglichen Differentialdiagnosen abzuleiten. Hierfür wurden in Zusammenarbeit mit dem Traumatologie-Zentrum der LMU des Klinikums Großhadern im Zeitraum von

November 2017 bis März 2019 insgesamt 42 Teilnehmer älter als 65 Jahre rekrutiert, die dort aufgrund einer akuten Hüftfraktur operativ versorgt werden mussten. Intraoperativ wurde eine Muskelbiopsie aus dem Musculus vastus lateralis zur histologisch-pathologischen Untersuchung entnommen. Zusätzlich wurden in Zusammenarbeit mit dem Friedrich-Baur-Institut der LMU München insgesamt 10 Probanden älter als 65 Jahre mit entweder gesicherter amyotropher Lateralsklerose, myotoner Dystrophie Typ 2 oder sporadischer Einschlusskörper-Myositis rekrutiert. Vergleichs-Biopsien neuromuskulär Erkrankter waren vor Beginn der Studie bereits im Rahmen der Routinediagnostik entnommen worden. Diese Proben waren im Einverständnis der Teilnehmer für weitere Studienzwecke in der „Munich-Tissue-Culture-Collection“ archiviert. Die übrigen studienbezogenen Untersuchungen beinhalteten eine Sarkopenie-Diagnostik mit Messung von Handkraft und Muskelmasse nach Kriterien der EWGSOP2 (European Working Group of Sarcopenia in Older People) sowie als zusätzliches geriatrisches Assessment zur Detektion von Malnutrition oder einer Risikokonstellation für Malnutrition den Fragebogen „Mini-Nutritional Assessment“ (MNA).

Mithilfe des ersten Schrittes des Sarkopenie-Screenings, des SARC-F Fragebogens, qualifizierten sich 9 von 10 Teilnehmern mit neuromuskulärer Erkrankung für eine weitere Sarkopenie-Diagnostik. In den folgenden Untersuchungen der Handkraft und der Skelettmuskelmasse fanden sich bei 90% aller neuromuskulär erkrankter Teilnehmer auffällige Ergebnisse im Sarkopenie-Screening. Bei 40% der Probanden konnte eine Sarkopenie, bei 50% eine Prä Sarkopenie diagnostiziert werden. Die neuromuskulär Erkrankten prä Sarkopenen und Sarkopenen Teilnehmer waren signifikant jünger als die Vergleichskohorte ohne neuromuskuläre Erkrankung. Signifikante Unterschiede in den Sarkopenie-definierenden Untersuchungen der Muskelmasse und Handkraft zeigten sich nicht. Mithilfe der genutzten Sarkopenie-Screening-Methoden konnte nicht zwischen Probanden mit altersbedingter Sarkopenie und neuromuskulär Erkrankten differenziert werden. In der histologisch-pathologischen Aufarbeitung der Muskelbiopsien konnten Alleinstellungsmerkmale und Gemeinsamkeiten zwischen Sarkopenie und den untersuchten neuromuskulären Erkrankungen aufgezeigt werden. In dem additiven Fragebogen MNA zur Erfassung von Malnutrition präsentierten sich darüber

hinaus sarkopene Probanden innerhalb beider Kohorten mit einem statistisch signifikant niedrigeren MNA-Punktwert als prä-sarkopene Teilnehmer der gleichen Kohorte.

Durch die gewonnenen Daten der Studie konnte gezeigt werden, dass bestimmte neuromuskuläre Erkrankungen als mögliche Differentialdiagnosen zur Sarkopenie in Frage kommen und Probanden mit neuromuskulärer Erkrankung sich durch den SARC-F größtenteils für ein weiteres Sarkopenie-Screening qualifizieren würden. Da mittels der genutzten apparativen Sarkopenie-Diagnostik keine Unterschiede im Ergebnis zwischen Teilnehmern mit altersabhängiger (Prä-)Sarkopenie und (prä-)sarkopenen Probanden mit neuromuskulärer Grunderkrankung festgestellt werden konnten, wird eine Erweiterung der bisherigen Sarkopenie-Screening Methoden empfohlen. Diese Erweiterung sollte eine klinische neuromuskuläre Untersuchung sowie als erste zusätzliche invasive Diagnostik eine laborchemische Bestimmung der Serum-Kreatinkinase beinhalten. Je nach Ergebnis sind weitere Untersuchung zunächst mittels Elektromyographie und anschließend mittels Muskelbiopsie oder genetischen Untersuchungen bei ausgewählten Patienten nötig, um eine neuromuskuläre Erkrankung als Ursache der Symptomatik auszuschließen. Mittels des additiven MNA-Fragebogens ergaben sich darüber hinaus Hinweise, dass Malnutrition oder ein Risiko für Malnutrition auch bei neuromuskulär erkrankten Patienten die Ausprägung eines sarkopenen Phänotyps begünstigt. Eine Therapie der Ursachen der Malnutrition z.B. durch die Substitution hochkalorischer Nahrung oder eine logopädische Mitbetreuung bei Dysphagie könnte unabhängig der Genese die Ausbildung einer Sarkopenie verzögern oder verhindern.

Abstract

Introduction: Due to the demographic change and the increasing life expectancy the overall population is growing older – not only in Germany. Sarcopenia is one of the diseases most frequently affecting geriatric patients. The treatment of sarcopenia remains challenging. Sarcopenia is defined as an age-related loss of muscle mass and muscle strength. This loss has limiting effects on daily-life activities and additionally leads to an unstable gait and falls. This often leads to fractures. These fractures cause (beside high costs for the healthcare system) a significantly higher mortality rate. But Sarcopenia is only one of the diseases, that may lead to a reduced muscle mass and strength. There are certain neuromuscular diseases, which frequently become apparent in geriatric age. Diagnosing these diseases may be very challenging. In many cases there is a serious latency between the onset of symptoms and securing the diagnosis. The most common inflammatory muscle disease among geriatric patients is sporadic inclusion body myositis, the most common genetically caused muscle disease among adults is myotonic dystrophy. Amyotrophic lateral sclerosis is the most common motor neuron disease among adults.

Aim: In this work participants with the mentioned neuromuscular diseases were screened for sarcopenia to find out, whether these diseases mimic sarcopenia and if participants would show similar symptoms and test results. The individual diagnostic guidelines of these neuromuscular diseases should be compared with the current diagnostic guideline for the assessment of sarcopenia. A diagnostic approach and possible adjustment of the current screening techniques should be given to rule out these differential diagnoses.

Methods: Between November 2017 and March 2019 42 participants older than 65 years were recruited in collaboration with the LMU Traumatology Center of the Munich University Hospital Großhadern. All participants underwent surgery due to an acute hip fracture. Intraoperatively a muscle biopsy from the vastus lateralis muscle was taken for histopathological examination. Additionally 10 subjects older than 65 years with either confirmed amyotrophic lateral sclerosis, myotonic dystrophy type 2 or sporadic inclusion body myositis were recruited in collaboration with the neurologists of Friedrich Baur Institute Munich.

Comparative biopsies from these patients had already been taken as part of routine diagnostics before the start of the study. These samples were archived in the “Munich Tissue Culture Collection” for further study purposes, all Patients had given their written informed consent. The further examinations of all participants included the screening for sarcopenia with measurement of handgrip strength and muscle mass according to criteria of the EWGSOP2 (European Working Group of Sarcopenia in Older People). Participants were also screened for malnutrition or a risk constellation for malnutrition with the additional questionnaire “Mini-Nutritional Assessment” (MNA).

Results: 9 out of 10 participants with neuromuscular disease qualified for further sarcopenia diagnostics with the SARC-F questionnaire. 90% of the participants with neuromuscular disease showed a reduced handgrip strength. 40% additionally showed a reduced muscle mass. 40% of these participants were diagnosed as “sarcopenic“, 50% “presarcopenic“. The presarcopenic and sarcopenic participants with neuromuscular disease were significantly younger than participants without neuromuscular disease. No significant differences between the two groups were found in the sarcopenia-defining measurements of “muscle mass“ and “handgrip strength“. It was not possible to differentiate between an age-related sarcopenia and a sarcopenia caused by neuromuscular disease with the recommended sarcopenia screening methods. The histopathological examination of the muscle biopsies revealed unique features and similarities between sarcopenia and the examined neuromuscular diseases. In addition, sarcopenic subjects within both cohorts presented with a statistically significantly lower MNA score than presarcopenic participants in the same cohort.

Conclusion: The results showed that certain neuromuscular diseases can be considered as possible differential diagnoses for sarcopenia. In the SARC-F questionnaire most of the patients showed pathological test results indicating patients with the examined neuromuscular diseases would usually qualify for further sarcopenia investigation. Since the results of the recommended sarcopenia assessment tests did not show any differences between sarcopenic and presarcopenic participants of both groups, a diagnostic approach is given to adjust the current screening guidelines for sarcopenia. This adjustment can help to rule out certain differential diagnoses. The additional diagnostics should

include a clinical neuromuscular examination and a determination of serum creatine kinase. Depending on the results, further examinations first by electromyography and later by muscle biopsy or genetic testing is recommended in certain patients.

Furthermore, malnutrition or a risk of malnutrition seems to lead to the development of a sarcopenic phenotype in all patients, also in patients with neuromuscular disease. Treating the malnutrition, e.g. by substitution of high-energy food or providing therapy for dysphagia, may delay or prevent the development of sarcopenia and may give new therapeutic approaches.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EWGSOP2 Algorithmus zur Diagnostik und Schweregradeinteilung der Sarkopenie, adaptiert nach Cruz-Jentoft et. al. 2019 (6)

Abbildung 2: Positionierung der Messelektroden zur bioelektrischen Impedanzanalyse

Abbildung 3: Gleichung zur Bestimmung der appendikulären Skelettmuskelmasse nach Sergi et al. 2014 (83)

Abbildung 4: Durchschnittliches Alter bei Screening und Erkrankungsbeginn

Abbildung 5: Erkrankungsdauer, Diagnostische Lücke, Jahre zwischen Diagnosestellung und Screening

Abbildung 6: histopathologische Aufarbeitung der Gewebeproben zur mikroskopischen Differentialdiagnostik

Abbildung 7: Mögliches Prozedere zur Sarkopenie-Differentialdiagnostik

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten und Sarkopenie-Parameter getrennt nach Subgruppen und Geschlecht

Tabelle 2: Screening Ergebnisse der NEUSARC-Probanden getrennt nach Sarkopenie-Status

Tabelle 3: Demographische Daten und Sarkopenie-Parameter prä-sarkopener Probanden getrennt nach Subgruppen

Tabelle 4: Demographische Daten und Sarkopenie-Parameter sarkopener Probanden getrennt nach Subgruppen

Tabelle 5: Screening Ergebnisse der NME-Probanden getrennt nach Sarkopenie-Status

Tabelle 6: Epidemiologische Daten und Befallsmuster von Sarkopenie, ALS, sIBM, PROMM

Tabelle 7: Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien der EWGSOP2, rEEC und ENMC

Abkürzungsverzeichnis:

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ASMI	Appendicular Skeletal Muscle Index
BMI	Body Mass Index
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
CK	Kreatinkinase
DM1	Myotone Dystrophie Typ 1
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
ENMC	European Neuromuscular Centre
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People
HG	Handgrip; Handkraft
LMN	Lower Motoneurons = zweite Motoneurone
MNA	Mini-Nutritional Assessment
MNE	Motoneuronerkrankung
NME	Neuromuskuläre Erkrankung
PROMM	Proximale myotone Myopathie = myotone Dystrophie Typ 2
rEEC	Revised El Escorial criteria; überarbeitete El Escorial Kriterien
SARC-F	Sarkopenie Fragebogen
SD	Standard deviation; Standardabweichung
sIBM	Sporadic inclusion body myositis = Einschlusskörpermyositis
UMN	Upper motoneurons = erste Motoneurone

1. Einleitung

1.1. Sarkopenie

1.1.1. Allgemeines zur Sarkopenie

Der Begriff „Sarkopenie“ setzt sich zusammen aus den griechischen Worten „sarx“ für „Fleisch“ und „penia“ für „Mangel“. Die erste Beschreibung einer Abnahme der Muskelmasse im höheren Lebensalter wurde von MacDonald Critchley bereits im Jahre 1931 verfasst (1). Im Jahre 1988 wurde dieses klinisch relevante Phänomen von Irwin H. Rosenberg als „Sarkopenie“ benannt (2). Seither war dieser Begriff als ein Verlust von Muskelmasse im höheren Alter definiert (3). Obwohl über das Krankheitsbild der „Sarkopenie“ bereits so früh berichtet wurde, kam es erst im September 2016 zur Klassifizierung in Form eines internationalen Diagnose-Codes, dem M62.84 (1). Die genauen Ursachen für die Entstehung der Erkrankung sind noch weitgehend unbekannt. Lange Zeit gab es keine breit akzeptierte klinische Definition, keine einheitlichen diagnostischen Kriterien und keine Richtlinien zur Behandlung (3).

1.1.2. Definition der Sarkopenie

Eine einheitliche Definition hat sich bis heute nicht etablieren können. Die „Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders“, kurz SCWD, beschloss im Jahre 2011, dass „sarcopenia with limited mobility“ eine geeignete Bezeichnung für Personen wäre, die sowohl eine reduzierte Muskelmasse, als auch eine eingeschränkte Mobilität aufweisen (4,5). Gemäß Definition handle es sich um ein Syndrom, das sich einerseits durch einen Verlust von Muskelmasse, andererseits durch ein klares Ziel bezüglich einer Intervention auszeichnet (4). 2009 beschrieb die „Working Group on Sarcopenia in Older People“ (EWGSOP) „Sarkopenie“ als einen „progressiven und generalisierten Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft, der zur Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit, einer verminderten Lebensqualität und sogar zum Tod führen kann“ (3). In der überarbeiteten Konsensusdefinition der EWGSOP von 2019, im Folgenden „EWGSOP2“ genannt, wurde dann die Sarkopenie nicht länger als ein Syndrom, sondern als eine eigenständige muskuläre Erkrankung mit generalisiertem Befallsmuster angesehen (6).

1.1.3. Epidemiologie und Ätiologie

Entsprechend den uneinheitlichen Definitionen und diagnostischen Kriterien variieren die Zahlen bezüglich der Prävalenz der Sarkopenie. Bei den über 60-jährigen Personen wird diese auf 5% bis 13%, in der Gruppe der über 80-Jährigen sogar auf bis zu 50% geschätzt (7). Der durchschnittliche jährliche Verlust von Muskelmasse liegt bei etwa 1% und beginnt bereits ab einem Alter von 30 Jahren, wobei sich dieser Verlust ab dem Alter von 70 Jahren beschleunigt (4). In mehreren Studien wurden Daten erhoben, um eine präzise Einschätzung bezüglich der jährlichen Verminderung der Muskelmasse abgeben zu können. Diese Studien schätzten die jährliche relative Verminderung der Muskelmasse auf 0,64% bis 1,29% bei älteren Männern und auf 0,53% bis 0,84% bei älteren Frauen (4). Diese Abnahme der Muskelmasse scheint mit steigendem Alter schneller voranzuschreiten (2). Bereits ab einem Alter von 50 Jahren nimmt die relative Muskelmasse im Durchschnitt jährlich um 1-2% und die relative Muskelkraft um etwa 1,5% zwischen dem Alter von 50 und 60 Jahren ab (2). Die Pathogenese der Sarkopenie ist dabei multifaktoriell bedingt (7). Bekannte Faktoren und Erkrankungen, die zur Entstehung der Sarkopenie führen können, sind unter anderem Anorexie, Entzündungen, Hypogonadismus, verminderte körperliche Aktivität, ein Verlust von Motoneuronen, Vitamin-D-Mangel, Insulinresistenz, muskuläre Durchblutungsstörungen, mitochondriale Dysfunktion sowie genetische Ursachen (8).

1.1.4. Diagnostik der Sarkopenie

Laut der überarbeiteten Kriterien der EWGSOP2 sind verschiedene Performance Tests sowie eine Bestimmung der Muskelmasse erforderlich, um die Diagnose „Sarkopenie“ stellen zu können (6). Gemäß diagnostischem Algorithmus gilt es zunächst klinische Fälle zu identifizieren und die subjektiv empfundenen Funktionseinschränkungen des Patienten mittels Fragebogen zur Sarkopenie (SARC-F) zu erfassen (6). Bei auffälligem Testergebnis wird im Anschluss die Muskelkraft, z.B. mittels Handkraftmessung in Kilogramm, gemessen (6). Ist hier der geschlechtsspezifische Grenzwert unterschritten, erfolgt eine quantitative Bestimmung der Muskelmasse in Kilogramm pro Quadratmeter mittels „dual energy X-ray absorptiometrie“ (DXA), bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Magnetresonanztomographie oder Computertomographie (6).

Sollten auch hier die geschlechtsspezifischen Cut-Off Werte unterschritten sein, wird mit einer Testung der physischen Leistungsfähigkeit, z.B. durch Bestimmung der Ganggeschwindigkeit in Metern pro Sekunde fortgefahren (6).

Entsprechend der Ergebnisse kann in folgende 4 Stadien eingeteilt werden (6):

Stadium 1 - „Keine Sarkopenie“ - liegt bei normaler Muskelkraft vor, ein erneutes Screening soll zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

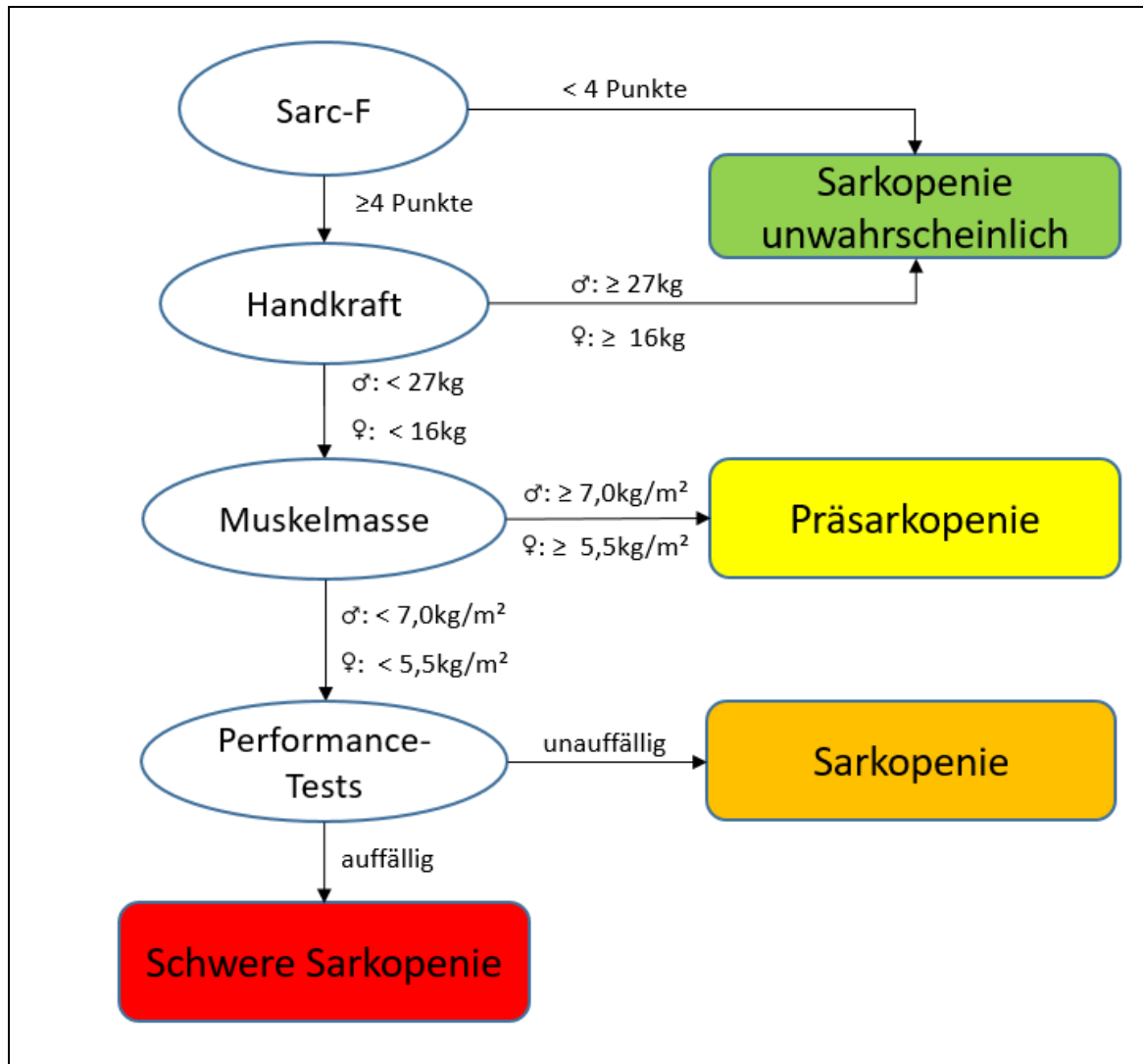
Stadium 2 - „Präsarkopenie“ - ist bei einer erniedrigten maximal aufgebrauchten Handkraft (HG) $< 27\text{kg}$ bei Männern oder $< 16\text{kg}$ bei Frauen erreicht.

Stadium 3 - „Sarkopenie“ - liegt bei einem zusätzlich zur verminderten HG erniedrigten appendikulären Skelettmuskelmassen-Index (ASMI) vor. Für den ASMI gelten Grenzwerte bei Männern von $< 7\text{kg/m}^2$ sowie $< 5,5\text{kg/m}^2$ bei Frauen als pathologisch.

Stadium 4 - „schwere Sarkopenie“ - besteht bei unterschrittenen Grenzwerten der HG und ASMI und zusätzlich eingeschränkter physischer Performance. Getestet wird hier u.a. die Ganggeschwindigkeit, hier liegt der Cut-Off für beide Geschlechter bei $< 0,8\text{m/s}$.

Eine Empfehlung zur Abklärung und Intervention ist gemäß EWGSOP2-Empfehlung von 2019 bereits ab Stadium 2, also der Präsarkopenie, gegeben (6). Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Diagnose der Sarkopenie vor allem „apparativ“ gestellt wird. Abbildung 1 zeigt den von der EWGSOP2 empfohlenen Algorithmus zur Identifizierung möglicher sarkopener Patienten sowie das diagnostische Vorgehen zur Schweregradeinteilung (6).

Abbildung 1: EWGSOP2 Algorithmus zur Diagnostik und Schweregradeinteilung der Sarkopenie, adaptiert nach Cruz-Jentoft et. al. 2019 (6)



Bisher existiert kein anerkannter Biomarker zur Detektion von Sarkopenie, obwohl sich klinische Studien bereits damit beschäftigten (9). Ein potentieller Kandidat, der als Biomarker für Sarkopenie in Frage kommen könnte, ist die Kreatinkinase (CK), die im klinischen Alltag häufig als Parameter zum Anzeigen eines akuten Muskelschadens bestimmt wird (10). Verschiedene Isoenzyme der CK sind bekannt, die in unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers vorkommen (11). Im Folgenden bezieht sich der Begriff CK auf das primär im Muskel vorkommende Isoenzym „CK-MM“. Es wird vermutet, dass die Serum-CK den Ernährungsstatus und die Muskelmasse als laborchemisch abbilden

könnte (12). In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl ein höherer ASMI als auch besserer Ernährungszustand bei sarkopenen Patienten positiv mit einer höheren Serum-CK assoziiert war (11). Altersadaptierte Grenzwerte der Serum-CK für geriatrische Patienten existieren bisher jedoch nicht.

1.1.5. Therapie und Outcome

Eine medikamentöse Therapie der Sarkopenie ist bislang leider nicht verfügbar. Es gibt verschiedene, teils vielversprechende Ansätze zu pharmakologischen Therapien, von denen sich jedoch aufgrund zahlreicher unerwünschter Nebenwirkungen noch keine etablieren konnte (13). Die aktuelle Therapie einer Prä-(Sarkopenie) umfasst gezieltes Krafttraining, proteinreiche Ernährung sowie die Substitution von Vitamin D. Durch aerobes Training konnte eine Abnahme der Funktionsfähigkeit von Muskeln der unteren Extremitäten reduziert werden (14,15). Bzgl. der proteinreichen Ernährung kann im Besonderen eine mit Leucin angereicherte Zufuhr essenzieller Aminosäuren zu einer Erhöhung der Muskelmasse sowie eine Verbesserung der muskulären Funktion führen (16). Auch durch die Substitution von Vitamin-D konnte die Muskelkraft von Patienten erheblich verbessert werden (13).

An Sarkopenie erkrankte Personen weisen ein erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen sowie eine erhöhte Mortalität auf (8,17). Neben der eingeschränkten Lebensqualität Betroffener verursacht die Sarkopenie somit hohe Kosten für das Gesundheitssystem (6). Eine bestmögliche Erkennung sowie Versorgung bereits prä-sarkopener Patienten ist daher ein essenzieller Bestandteil, solche Mehrbelastungen zu vermeiden.

1.2. Sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM)

1.2.1. Allgemeines zur sIBM

Die sporadische Einschlusskörpermyositis oder „sporadic inclusion body myositis“ (sIBM) gehört neben der Dermatomyositis oder der Polymyositis zur Gruppe der sogenannten entzündlichen Myopathien (18). Die sIBM ist die häufigste erworbene, entzündliche Muskelerkrankung des älteren Menschen (19). Alle oben genannten Muskelerkrankungen können mit einer Entzündung des Endomysiums, einer Erhöhung der CK und Muskelschwäche einhergehen (18). Im Verlauf führt die sIBM zu einer langsam progredienten Muskelschwäche und Muskel-Atrophie (20). Die genaue Pathogenese ist noch weitgehend unverstanden, es werden sowohl autoimmune als auch degenerative Faktoren diskutiert (21). Klassischerweise präsentiert sich die sIBM mit einem typischen klinischen Bild, nämlich einer chronischen, häufig asymmetrisch ausgeprägten Muskelschwäche der distalen Unterarmmuskulatur sowie der proximalen Oberschenkelmuskulatur (21). Weniger typisch ist der Befall im Sinne einer Erstmanifestation der Dorsalextensoren des Fußes oder der Fingerflexoren (21). Bei bis zu 70% der Erkrankten kommt es im Verlauf zu einer oropharyngealen Muskelschwäche mit Symptomen wie progredienter Dysphagie (21). Typisch für die sIBM ist ebenfalls eine moderate Erhöhung der CK, die Werte liegen i.d.R. bei einem maximal 10 bis 12fachen des Normwertes (22). Bei Polymyositis, der häufigsten Fehldiagnose einer sIBM, finden sich meist deutlich höhere CK-Werte (23,24). Darüber hinaus zeigt die Polymyositis im Vergleich zur sIBM oft ein gutes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie (23,24).

1.2.2. Epidemiologie und Ätiologie der sIBM

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Epidemiologie der sIBM beschäftigen (25). Die Zahlen zur Prävalenz variieren stark, es gibt ethnische und geographische Unterschiede (26). Die Inzidenz liegt zwischen 2-6 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner jährlich (25). Die Prävalenz wird zwischen 3 und 6 je 100.000 Einwohner angegeben (26,27).

Im Besonderen ist zu erwähnen, dass die Häufigkeit der Erkrankung ab einem Alter von 50 Jahren steigt (18,27). Obwohl die Erkrankten bei Krankheitsbeginn am häufigsten zwischen 60 und 70 Jahren alt sind, sind durchaus auch frühere

oder spätere Erstmanifestationen bis zu einem Alter von 80 Jahren möglich (18). Männer scheinen mit einem Verhältnis von 3:2 etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen (28).

1.2.3. Diagnostik der sIBM

Die Diagnosestellung der sIBM gestaltet sich oft langwierig und schwierig und so erfolgt diese nicht selten erst Jahre nach Symptombeginn (20). Im Mittel vergehen 5 Jahre bis zur Diagnosestellung (18). Oft wird wie bereits erwähnt bei bestehender sIBM initial eine Polymyositis fehldiagnostiziert und eine immunsuppressive Therapie begonnen (18). Nach ausbleibender Besserung der Symptomatik gelingt die Diagnosestellung dann häufig durch kombinierte klinische, elektrophysiologische sowie histopathologische Untersuchungen (20). Historisch bedingt setzt die Diagnostik der sIBM das Vorhandensein bestimmter typischer Pathologien in der Muskelbiopsie voraus, bekannt als sog. „Griggs-Kriterien“ (29). Zu den klassischen histopathologischen Veränderungen der sIBM zählen sog. rimmed vacuols (Vakuolen mit Ablagerungen basophiler Granula), entzündliche endomysiale Infiltrate sowie Amyloid Einlagerungen bzw. Einlagerungen von 15-18nm großen Tubulofilamenten (30). Da jedoch gerade bei Krankheitsbeginn nicht alle dieser Veränderungen in der Muskelbiopsie vorhanden sein können, wurden vom European Neuromuscular Centre (ENMC) Empfehlungen verfasst, die eine (eher) klinische Diagnosestellung ermöglichen (29). Mit Hilfe der überarbeiteten Kriterien des ENMC von 2011 war eine Diagnosestellung bei 88% der an sIBM Erkrankten möglich, wohingegen nur 27% der Erkrankten in der Muskelbiopsie die histologischen Pathologien der „Griggs-Kriterien“ aufwiesen (29). Die „Griggs-Kriterien“ finden jedoch gemäß der Empfehlungen des ENMC von 2011 im Rahmen der Diagnosesicherung nach wie vor Anwendung (29). Die ENMC-Kriterien erlauben neben dem Ausschluss der Erkrankung eine diagnostische Dreiteilung in „mögliche sIBM“, „klinisch gesicherte sIBM“ sowie „klinisch/pathologisch gesicherte sIBM“ (31). Obligat für die Diagnosestellung ist eine Erkrankungsdauer von über 12 Monaten, ein Alter von über 45 Jahren bei Symptombeginn, eine maximale Erhöhung der Serum-CK bis zum 15fachen des Normwertes sowie mindestens eine der üblichen pathologischen Veränderungen in der Muskelbiopsie (31). Die Unterteilung in „mögliche sIBM“, „gesicherte sIBM“ bzw. „klinisch-pathologisch gesicherte sIBM“ entscheidet sich durch das Vorhandensein eines für sIBM typischen

muskulären Befallsmusters - Fingerflexoren und Knieextensoren sind stärker betroffen als Schulterabduktoren und Hüftflexoren - oder das Vorhandensein mehrerer Pathologien in der Muskelbiopsie (31).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Diagnose der sIBM meist kombiniert klinisch-histologisch und i.d.R. immer unter Beurteilung einer Muskelbiopsie gestellt wird.

1.2.4. Therapie und Outcome der sIBM

Ursprünglich wurde die sIBM als eine Unterform der Polymyositis beschrieben, welche nicht auf eine immunsuppressive Therapie anspricht (29). Trotz einer inflammatorischen Komponente erwiesen sich immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapien wie etwa Glukokortikoide, Methotrexat, Azathioprin, etc. als ineffektiv, eine Verbesserung der Beschwerden oder Verlangsamung der Krankheitsprogression konnte nicht gezeigt werden (20). Die Therapie mit subkutanen oder intravenösen Immunglobulinen konnte - zumindest bei manchen Patienten - zu einer kurzfristigen Progressionsverzögerung und leichten Verbesserung der Muskelkraft und der dysphagischen Beschwerden führen (20). Der Verlauf der Erkrankung ist häufig inkonstant (29). Da die meisten Erkrankten innerhalb von 10-15 Jahren nach Krankheitsbeginn einen Rollstuhl benötigen, sind die Auswirkungen auf die Teilhabe am täglichen Leben und der Verlust an Lebensqualität enorm (21). Dies führt häufig zu einem hohen Leidensdruck (21). Es wird davon ausgegangen, dass die sIBM durch eine langsame Progression und den Krankheitsbeginn in höherem Lebensalter nur zu einer geringgradig verminderten Lebenserwartung führt (29). Jedoch sind durch die Beteiligung der Quadrizeps-Muskulatur Stürze ein häufiges Phänomen (21). Das damit verbundene erhöhte Frakturrisiko, Hospitalisierungen und operative Versorgung könnten bislang unterschätzte Faktoren sein, die zu einer erhöhten Mortalität führen, so wie das im Falle der Sarkopenie beschrieben ist (8,17).

1.3. Motoneuronerkrankungen

1.3.1. Allgemeines zu Motoneuronerkrankungen

Motoneuronen lassen sich in obere, erste Motoneuronen (UMN) und untere, zweite Motoneuronen (LMN) einteilen. Während sich UMN im motorischen Kortex befinden, sind die LMN im Hirnstamm und Rückenmark lokalisiert, von wo aus sie Muskeln über Neurotransmitterausschüttung an der neuromuskulären Endplatte innervieren (32). Bei Motoneuronerkrankungen (MNE) handelt es sich um eine pathophysiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die mit einem Befall der UMN in zentral motorischen Bahnen, und/oder einem Befall der LMN in den Vorderhornzellen des Rückenmarks, einhergehen (33). Zu den wichtigsten Vertretern zählen: amyotrophe Lateralsklerose (ALS), spinale Muskelatrophien, spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy, progressive Muskelatrophie, primäre Lateralsklerose, hereditäre spastische Spinalparalysen sowie das Post-Polio-Syndrom (33). Ein Befall der UMN führt zu Muskelsteifheit, zentraler Spastik und in der klinischen Untersuchung zur Hyperreflexie, also zur überschießenden Antwort ausgelöster Muskeleigenreflexe (34). Ein Befall der LMN führt initial zu elektrischer Hyperreagibilität betroffener Muskeln (34). Im Verlauf kommt es zum Kontaktverlust zwischen neuromuskulärer Endplatte und Muskelfaser und damit zur Degeneration und Atrophie (35). Die Muskeleigenreflexe sind dann häufig vermindert bis erloschen (32).

1.3.2. Allgemeines zur amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

ALS ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der es im Verlauf zu einer progressiven spinalen, bulbären, respiratorischen und/oder axialen Muskelschwäche kommt (36). Es handelt sich um die häufigste Motoneuron-Erkrankung des Erwachsenenalters (37). Unterschieden werden kann die sporadische ALS von der hereditären Form, die jedoch nur etwa 10% der Krankheitsfälle ausmacht. Sollten keine näheren Verwandten an ALS leiden, wird die Erkrankung als „sporadisch“ eingestuft (38). Im Folgenden wird, falls nicht ausdrücklich die hereditäre Form erwähnt ist, ALS als Abkürzung der sporadischen Form verwendet. Ein frühes Erkrankungsalter, ein atypischer Krankheitsverlauf oder eine familiäre Häufung sind Kennzeichen einer hereditären ALS (39). Die häufigste Erscheinungsform ist die spinale Form der ALS, bei der es zuerst meist zu asymmetrischer Schwäche, Atrophien und

Faszikulationen in oberen und/oder unteren Extremitäten kommt. Im Verlauf schreitet die Erkrankung im Sinne einer Generalisierung fort (40). In der Regel erfolgt die Ausbreitung zunächst auf die gegenseitige Extremität, später kommt es meist zum Befall der übrigen Extremitäten sowie einem bulbären Befall (41).

Die zweithäufigste Verlaufsform mit knapp 20% ist die bulbär-beginnende Form, bei der sich die Erkrankten häufig bei Erstvorstellung mit Dysphagie und/oder Dysarthrie präsentieren (33). Es gibt weitere Phänotypen der ALS, was die Diagnosestellung erschweren kann (40). Das Kennzeichen der ALS - und letztendlich ein Unterscheidungskriterium von anderen neuromuskulären Erkrankungen (NME) - ist der parallele oder spätere Befall sowohl der UNM als auch der LMN (36). Die genaue Pathophysiologie der ALS ist bislang unbekannt (33). Symptome treten auf, sobald es zu einer Retraktion der Axone und Denervierung der Motoneurone bzw. des Muskels kommt (35). Zu Beginn kann es durch den Prozess des sog. „Nerval-Sproutings“ zu einer kurzfristigen Kompensation der Denervierung kommen, letztendlich versagt dieser Mechanismus jedoch im Krankheitsverlauf, was zu einer Verschlechterung der Symptomatik führt (38).

1.3.3. Epidemiologie und Ätiologie der sporadischen ALS

Mit einer Inzidenz von etwa 2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner ist die ALS die häufigste MNE (33). Die Prävalenz beträgt etwa 2-5 Erkrankte pro 100.000 Einwohner (42). Bezüglich Inzidenz und Prävalenz scheint es geographische Unterschiede zu geben (43). Männer sind mit einem Faktor von ca. 1,5 etwas häufiger betroffen, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt i.d.R. zwischen 50. und 70. Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel um das 60. Lebensjahr (41). Jedoch sind auch Verläufe mit Symptombeginn im Alter von über 80 Jahren beschrieben (44).

1.3.4. Diagnostik der ALS

Die Diagnose ALS kann anhand der überarbeiteten „El-Escorial-Kriterien“ (rEEC) von 1998 gestellt werden (41). Anhand dieser Kriterien ist durch die Anzahl befallener Regionen eine diagnostische Einteilung in „mögliche ALS“ (Befall UMN und LMN in einer Region), „klinisch wahrscheinliche, laborunterstützte ALS“ (Befall wie bei „möglicher ALS oder Befall UMN in mehr als einer Region

sowie zusätzlich Zeichen der akuten Denervierung im EMG in mehr als zwei Extremitäten), „klinisch wahrscheinliche ALS“ (Befall UMN und LMN in 2 Regionen) sowie „gesicherte ALS“ (Befall UMN und LMN in mehr als 3 Regionen) möglich (45). Der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen der ALS, wie etwa Infektionen des zentralen Nervensystems oder eine Radikulopathie erfolgt mittels Laboruntersuchungen oder Bildgebung (33). Die rEEC sind sehr spezifisch, aber wenig sensitiv für ALS, durch sie ist eine sichere Diagnosestellung oftmals erst in späteren Stadien der Erkrankung möglich (41). Letztendlich aber bilden die rEEC häufig noch den in der Klinik gebräuchlichen Diagnose-Standard (46). Erweitert werden können die üblichen Screening- und Ausschluss-Untersuchungen um eine Neurofilament-Bestimmung im Liquor (47). Erhöhte Spiegel finden sich mitunter in frühen Stadien einer ALS und erhöhen somit die Diagnosewahrscheinlichkeit (47).

Die Serum-CK kann bei ALS mild bis moderat erhöht sein (48). Die genauen pathophysiologischen Vorgänge, die im Falle einer ALS zum Serum-CK Anstieg führen, sind noch weitergehend unverstanden (48). Hier gibt es sowohl geschlechterspezifische Unterschiede mit höheren Serum-CK-Spiegeln bei Männern, als auch Unterschiede je nach Befallsmuster (48). Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein höherer CK-Spiegel mit längerem Überleben bei ALS assoziiert sein könnte (48). Im Falle der Niereninsuffizienz ist ein ähnlicher Zusammenhang der Mortalität mit der CK beschrieben (12).

Die Zeit zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung beträgt im Mittel etwa ein Jahr (43). Die Diagnosesicherung setzt gleichzeitige Zeichen einer Beteiligung des ersten und zweiten Motoneurons voraus (41). Die Elektromyographie (EMG) kann als häufig eingesetzte apparative Untersuchungsmethode zur Diagnosesicherung beitragen (41). Hierbei finden sich bei ALS Erkrankten oft Zeichen der Denervierung und Zeichen einer partiellen Reinnervation (49).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass sich die ALS häufig durch eine Kombination aus klinischer und elektromyographischer Diagnostik (oft auch über den zeitlichen Verlauf der Progression) stellen lässt, und den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen erfordert.

1.3.5. Therapie und Outcome der ALS

Die mittlere Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn liegt, abhängig von verschiedenen prognostischen Faktoren wie etwa der zuerst befallenen Körperregion, zwischen 3 und 5 Jahren (36). Nur etwa 5-10% der Erkrankten überleben länger als 10 Jahre (43). Der Tod tritt meist als Folge respiratorischen Versagens ein (36). Neben symptomatischer Therapie ist Riluzol, ein präsynaptischer Glutamat-Release-Inhibitor, ein in Deutschland zugelassenes Medikament zur Behandlung von ALS (35). Unter Behandlung mit Riluzol kann eine Lebenszeitverlängerung von etwa 3-5 Monaten erzielt werden (35). Letztendlich ist ALS i.d.R. aber eine schnell fortschreitende und letal verlaufende Erkrankung.

1.4. Myotone Dystrophien

1.4.1. Allgemeines zu myotonen Dystrophien

Myotone Dystrophien - griechisch „dystrophia myotonica“ - sind erbliche, multisystemische Erkrankungen mit autosomal-dominanten Erbgang (50). Bei myotoner Dystrophie können zwei Entitäten unterschieden werden: Die zu Anfang des 19. Jahrhunderts erstmalig beschriebene myotone Dystrophie Typ 1 (DM1), auch (Curschmann-)Steinert-Syndrom genannt, sowie die am Ende des 19. Jahrhunderts beschriebene myotone Dystrophie Typ 2 (50). In Europa wird die myotone Dystrophie Typ 2 auch als „proximale myotone Myopathie“ (PROMM) bezeichnet. Der Übersichtlichkeit halber wird die myotone Dystrophie Typ 2 im Folgenden mit PROMM abgekürzt. DM1 wird durch eine un stabile CTG-trinukleotid-Repeat Verlängerung im DM1-Protein-Kinase-Gen auf Chromosom 19q13.3 ausgelöst (51). Die PROMM dagegen wird durch eine CCTG-tetranukleotid-Repeat-Verlängerung des Zink-Finger-Proteins 9 im Chromosom 3q21 verursacht (52). Die Schwere der Erkrankung korreliert bei der DM1 mit der Länge der CTG-Expansion, bei PROMM jedoch nicht mit der CCTG-Expansion (53). Beide Erkrankungen können sich mit ähnlichen klinischen Symptomen wie Myotonie, Schwäche der Extremitäten und teils auch Multiorganbeteiligung präsentieren (54–56) .

Während ein Befall der distalen Extremitäten sowie der Gesichtsmuskeln typisch für DM1 ist, sind Muskelschmerzen und Wadenhypertrophie charakteristische Symptome von PROMM (52). Systemische Komplikationen sind bei DM1 häufiger als bei PROMM und schwerer in ihrer Ausprägung (54). Leitsymptom der PROMM ist bei Krankheitsbeginn in über der Hälfte der Fälle eine proximale Muskelschwäche, gefolgt von Myalgie und Myotonie (50). Myotonie ist aber, anders als der Name der Erkrankung suggeriert, in unter 50% der Fälle ein Symptom der myotonen Dystrophie Typ 2 (50). Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die PROMM i.d.R. milder verläuft als die DM1 (52). Gemeinsame Kernsymptome bzw. Begleiterkrankungen von DM1 und PROMM sind unter anderem Katarakte, kardiale Erkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen wie Insulinresistenz (57). Auch bei der PROMM muss beachtet werden, dass verschiedene Befallsmuster möglich sind und die einzelnen Komorbiditäten unterschiedlich häufig auftreten (58).

1.4.2. Epidemiologie und Ätiologie der myotonen Dystrophien

DM1 ist die häufigste muskuläre Dystrophie im Erwachsenenalter, die Inzidenz von DM1 liegt bei etwa 1: 8000 Einwohner (59). Studienergebnisse legen nahe, dass die Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz von DM1 und PROMM ähnlich sind, die Prävalenz für PROMM liegt bei etwa 1: 10000 Einwohner (59). Es wird vermutet, dass die Prävalenz der PROMM die der DM1 sogar übersteigen könnte (59). Vielmehr noch wird vermutet, dass die Prävalenz an PROMM Erkrankter über 70 Jahren bedeutend höher sein könnte, da gerade in dieser Gruppe aufgrund des höheren Alters häufig keine neuromuskulären oder genetischen Untersuchungen veranlasst werden (52). Das Geschlecht scheint einen signifikanten Einfluss auf einige Krankheitsausprägungen bei DM1 zu haben, für PROMM gab es bisher keine Untersuchungen bzgl. geschlechterspezifischer Unterschiede (60).

Der Erkrankungsbeginn bei PROMM liegt zwischen dem 8. und 60. Lebensjahr (50). Symptomatische Muskelschwäche jedoch wird häufig erst im Alter von 50-70 Jahren klinisch apparent (50). Das Alter der Betroffenen bei DM1 Ausbruch liegt in der Regel unter dem bei PROMM, allerdings sind auch im Falle der DM1 „Late-onset“ Verläufe - bei geringer Repeat-Länge - bis zu einem Krankheitsbeginn im Alter von etwa 70 Jahren und sogar asymptotische Krankheitsverläufe beschreiben (50).

1.4.3. Diagnostik der myotonen Dystrophien

Wie bei den meisten genetischen Erkrankungen erfolgt die Diagnosesicherung durch genetische Testung. Im Falle der DM1 ist aufgrund familiärer Häufung oft auch eine klinische Diagnosestellung möglich (50). Heterogene Krankheitsverläufe und Befallsmuster - vom multisystemisch-muskulären Befall bis hin zur wenig symptomatischen Erkrankung - erschweren jedoch oft die Diagnosestellung (50). Die diagnostische Lücke vom Auftreten erster Symptome bis zur Sicherung der Diagnose beträgt im Schnitt 14 Jahre (60). Die Analyse erfolgt entweder durch Polymerasekettenreaktion bei kleinerer Repeat-Länge bzw. mittels Southern-Blot bei einer höheren Anzahl von Repeats (57). Konventionelle Polymerasekettenreaktionen oder Southern-Blot-Analysen sind aufgrund somatischer Instabilität oder extrem langer Repeat Folgen meist bei der Diagnosestellung der PROMM nicht zielführend (57). Mithilfe eines entwickelten

Repeat-Essays kann eine PROMM allerdings mit sehr hoher Spezifität nachgewiesen werden (61). Diese Methoden sind jedoch zeitaufwändig und kompliziert und daher in der Routinediagnostik i.d.R. nicht vorgesehen. Eine für den klinischen Alltag adäquatere Methode stellt die in situ Hybridisierung mutierter Ribonukleinsäuren in Muskelbiospien dar, die innerhalb weniger Stunden sehr sensitiv eine DM1 und eine PROMM diagnostizieren und beide Erkrankungen unterschieden kann (50). Auch die Serum-CK kann erhöht sein und eine erhöhte CK tritt bei 60-90% der Erkrankten auf (62). In der Regel ist diese Erhöhung eher moderat, die CK-Level können aber auch über dem 30fachen des Normwertes (170 U/L) liegen (58). Vereinfacht lässt sich festhalten, dass zur Diagnosesicherung einer PROMM genetische Untersuchungen notwendig sind.

1.4.4. Therapie und Outcome der myotonen Dystrophien

Wegen des häufig schwereren, systemischen Befalles bei DM1 ist die Lebenserwartung der Betroffenen i.d.R. vermindert (63). Bei kardialer Beteiligung sind Arrhythmien eine häufige Todesursache (64). Dagegen scheint bei PROMM die Lebenserwartung der Erkrankten normal bis wenig vermindert, da systemische Komplikationen insgesamt seltener und milder in ihrer Ausprägung sind (50). Jedoch könnten Sturzereignisse mit schweren Frakturen eine unterschätzte, sekundäre Todesursache auch bei PROMM darstellen (64).

Es gibt derzeit keine kurative Therapieoptionen der myotonen Dystrophien (51,65). Bei Muskelschwäche können Orthesen, Gehhilfen, etc. den Erkrankten den Alltag erleichtern. Physiotherapie scheint einen positiven Effekt bei Muskelschmerzen zu haben sowie den Kraftverlust zu verlangsamen (66). Medikamente wie trizyklische Antidepressiva oder Gabapentin zeigen ebenfalls einen, wenn auch nur geringen Effekt bei Muskelschmerzen, Lamotrigin kann bei myotoner Symptomatik helfen (67). Letztendlich steht bei der Therapie der myotonen Dystrophien eine regelmäßige Evaluation der Beschwerden und Krankheitsausbreitung neben der Symptomkontrolle im Vordergrund, um gerade bei multiorganisch-systemischen Befall schwere Komplikationen zu vermeiden (67).

2. Herleitung der Aufgabenstellung

2.1. Grundlagen

Sarkopenie ist eine Erkrankung des älteren, geriatrischen Patienten, die zu erheblichen Einschränkungen im Alltag führt. Stürze und daraus resultierende Frakturen stellen häufig ein einschneidendes, lebensveränderndes und mitunter auch lebensverkürzendes Ereignis für Betroffene dar. Pflegebedürftigkeit oder sogar der Tod sind nicht selten auf eine Fraktur als primäre Ursache zurückzuführen. Viele klinische Studien beschäftigen sich mit dem Krankheitsbild der Sarkopenie, aber nur Wenige mit möglichen Differentialdiagnosen. Verschiedene neuromuskuläre Erkrankungen im Alter können sich klinisch wie eine Sarkopenie präsentieren. Die Sicherung der hier aufgeführten möglichen Differentialdiagnosen sowie der Sarkopenie erfolgt jedoch auf unterschiedlichem Wege: apparativ, klinisch, histopathologisch und genetisch.

2.2. Studienpopulation

2.2.1. Kohorte neuromuskulär Erkrankter (NME)

Für die Kohorte neuromuskulär erkrankter Probanden konnten insgesamt 10 Studienteilnehmer, sowohl Frauen als auch Männer, gewonnen werden. Die Rekrutierung dieser erfolgte im Rahmen eines stationären Aufenthaltes am Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität auf der neurologischen Station unter Betreuung der Fachärzte des Friedrich-Baur-Instituts. Die Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren ein Teilnehmeralter über 65 Jahren, eine aktive und gesicherte NME (sIBM, PROMM oder MNE) sowie die Einwilligungsfähigkeit und Teilnahmebereitschaft des Probanden.

Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 65 Jahren, schwere Demenz, psychische - und chronisch entzündliche Erkrankungen, eine aktive Behandlung mit Kortison sowie eine maligne Erkrankung oder Krebstherapie innerhalb der letzten 5 Jahre. Alle oben erwähnten Probanden gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München lag vor Durchführung der Studie vor (Nr.328-15). Bei der Planung, Durchführung und Auswertung wurden die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der

derzeit gültigen Fassung berücksichtigt. Die Richtlinien des Datenschutzes des Klinikums der Universität München (KUM) wurden eingehalten. Im Folgenden wird die Kohorte dieser Probanden teils mit dem Begriff „NME-Kohorte“ abgekürzt.

2.2.2. Kohorte Hüftfrakturprobanden (NEUSARC-Studie)

An der Studie nahmen Probanden teil, die nach einer Fraktur ihres proximalen Femurs bzw. Schenkelhalses im Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Standort Großhadern, aufgenommen und unfallchirurgisch versorgt wurden. Für die Kohorte der sarkopenen und nicht-sarkopenen Probanden konnten insgesamt 44 Studienteilnehmer beiderlei Geschlechts gewonnen werden. Einschlusskriterien für die NEUSARC-Studienteilnahme waren ein Probandenalter über 65 Jahren sowie die Einwilligungsfähigkeit und Teilnahmebereitschaft des Probanden. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 65 Jahren, schwere Demenz, gesicherte NME, psychische - und chronisch entzündliche Erkrankungen, eine aktive Behandlung mit Kortison sowie eine maligne Erkrankung oder Krebstherapie innerhalb der letzten 5 Jahre. Während der Operation wurde eine Muskelbiopsie des „Musculus vastus lateralis“ entnommen und das Sarkopenie-Screening im Rahmen des stationären Aufenthaltes wenige Tage nach der Operation durchgeführt. Alle Teilnehmenden gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München lag vor Durchführung der Studie vor (Nr.328-15). Bei der Planung, Durchführung und Auswertung wurden die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung berücksichtigt. Die Richtlinien des Datenschutzes des Klinikums der Universität München (KUM) wurden eingehalten. Im Folgenden wird die Kohorte dieser Probanden häufig mit dem Begriff „NEUSARC-Kohorte“ oder „NEUSARC“ abgekürzt.

2.3. Fragestellung

Gemäß den diagnostischen Kriterien der EWGSOP2 von 2019 wird bereits ab Stadium 2 (Präsarkopenie) eine weiterführende Diagnostik und der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen empfohlen (6). Wie dieser Ausschluss erfolgen könnte bzw. welche Differentialdiagnosen es vorrangig auszuschließen gilt wird von der EWGSOP2 nicht definiert. Gerade einige neuromuskuläre Erkrankungen können wie die Sarkopenie auch erst im höheren Lebensalter klinisch apparent

werden. Zu diesen gehören u.a. sIBM, PROMM sowie die ALS. Es handelt sich bei der ALS um die häufigste Motoneuron-Erkrankung und bei den myotonen Dystrophien um die häufigsten erblichen Muskelerkrankungen im Erwachsenenalter (52,68). Die sIBM ist die häufigste entzündliche Myopathie des älteren Menschen (69). Aufgrund der oftmals schwierigen Diagnosestellung und der teils großen diagnostischen Lücke erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass Erkrankte mit den oben genannten und bisher nicht diagnostizierten neuromuskulären Erkrankungen in einer Klinik oder bei einem niedergelassenen Geriater vorstellig werden. Aufgrund der sich überschneidenden Symptomatik erscheint es denkbar, dass fälschlicherweise die Diagnose einer Sarkopenie gestellt werden könnte und die neuromuskuläre Grunderkrankung unerkannt bleibt. Soweit bekannt, ist bisher noch kein Sarkopenie-Assessment bei neuromuskulär erkrankten Patienten durchgeführt worden.

Deshalb sollen folgende Fragen in dieser Arbeit beantwortet werden:

- 1. Stellen die untersuchten neuromuskulären Erkrankungen Differentialdiagnosen zur Sarkopenie dar und wie unterscheiden sich die beiden Kohorten im Sarkopenie-Assessment?**

Und:

- 2. Ist eine Differenzierung von NME mittels des Sarkopenie-Algorithmus möglich bzw. welche Diagnostik ist zusätzlich im Algorithmus für eine Differenzierung nötig?**

3. Methodenteil

3.1. Diagnostik der Sarkopenie

3.1.1. Vorwort Sarkopenie-Screening der Studienpopulation

Gemäß der Empfehlung der EWGOSP von 2019 wird die Diagnose „Sarkopenie“ gestellt, wenn eine Verminderung der Muskelmasse und das gleichzeitige Auftreten verminderter Muskelkraft, mit oder ohne eingeschränkter physischer Performance, besteht (6). Da es sich bei den Teilnehmern der NEUSARC-Kohorte um kürzlich operativ versorgte Patienten handelte, konnte eine valide Messung durch keinen der von der EWGSOP2 empfohlenen Performance-Tests gewährleistet werden. Es besteht jedoch eine Korrelation zwischen niedriger HG und verminderter Muskelmasse der unteren Extremität sowie schlechterer physischer Leistungsfähigkeit (70,71). Daher kann bei höhergradig reduzierter HG auch von einer eingeschränkten physischen Performance ausgegangen werden. Dennoch wird im Folgenden bei nicht durchgeführten Performance-Tests auf die Schweregradeinteilung in „schwere Sarkopenie“ verzichtet. Je nach Krankheitsschwere wurden die Studienteilnehmer somit lediglich in „nicht sarkopen“, „prä-sarkopen“ und „sarkopen“ unterteilt. Die Diagnose „Sarkopenie“ wurde bei den kürzlich operierten Patienten anhand der Parameter ASMI und HG kleiner den EWGSOP2 Grenzwerten von 2019 gestellt (6).

3.1.2. SARC-F-Fragebogen

Die EWGSOP2 empfiehlt zu Beginn des Screenings den Einsatz des SARC-F-Fragebogens (6). Hierbei handelt es sich um einen Risikofragebogen, bestehend aus fünf Items, der von den Patienten eine Selbsteinschätzung bzgl. alltäglicher Aufgaben verlangt (6). Pro Item können 0-2 Punkte vergeben werden, wobei eine Gesamtpunktzahl ≥ 4 einem hohen, und eine Gesamtpunktzahl < 4 einem niedrigen Sarkopenie Risiko entspricht (72). Ein hoher Punktwert geht mit einer deutlichen Einschränkung des alltäglichen Lebens einher (72). Mehr noch ist eine höhere SARC-F Gesamtpunktzahl assoziiert mit einer höheren Mortalität sowie zunehmenden Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens innerhalb der nächsten Jahre (72). Erfasst werden muskuläre Funktionseinschränkungen in den Kategorien Kraft, Gehen, Treppensteigen, Aufstehen sowie Stürze. Der

SARC-F ist klinisch erprobt und weist eine hohe Spezifität, jedoch geringe Sensitivität auf (73).

3.1.3. Handkraftmessung

Die Bestimmung der Handkraft erfolgte mit dem hydraulischen und größenverstellbaren Handkraftmesser der Firma „Jamar“. Zuerst wurde das Gerät auf die erforderliche Größe der Hand eingestellt und die dominante Hand ermittelt. Die Studienteilnehmer nahmen mit ihrem Oberkörper eine möglichst aufrechte Position ein, der Unterarm war bei angelegtem Oberarm um 90° angewinkelt.

Danach wurden die Patienten aufgefordert und währenddessen verbal motiviert, die maximale HG aufzubringen. Die Messungen erfolgten beidseits dreimal alternierend. Zwischen den einzelnen Versuchen hatten die Teilnehmer ausreichende Pausen. Der von den insgesamt 6 Messungen größte Wert wurde als „maximale HG“ verwendet (unabhängig der dominanten Hand). Bei den Studienteilnehmern galten eine maximale HG bei Männern < 27kg und bei Frauen < 16 kg als pathologisch, gemäß EWGSOP2-Kriterien von 2019 (6).

3.1.4. Bestimmung der Körperzusammensetzung bei Sarkopenie

Wie bereits im Kapitel 1.1.4. erwähnt, kann die Bestimmung der Muskelmasse im Rahmen des Sarkopenie-Screenings mittels Dual Energy X-ray absorptiometrie (DXA), bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erfolgen wobei die Messungen mittels der beiden letzteren Techniken den Goldstandard in wissenschaftlichen Analysen darstellen (6,74). Die Magnetresonanztomographie oder Computertomographie liefern sehr valide Messungen der Skelettmuskelmasse (75). Jedoch sind diese Untersuchungen zeitaufwendig, nicht flächendeckend verfügbar und auch kostenintensiv. Die EWGSOP2 empfiehlt für den klinischen Alltag eine Bestimmung der Skelettmuskelmasse mittels DXA oder BIA (6,74). Der technische und personelle Aufwand, Anforderungen an den Untersucher und den zu Untersuchenden sowie die Kosten schränken die Anwendbarkeit der DXA im klinischen Gebrauch ein (76). Die BIA ist im Gegensatz zu den genannten anderen Methoden eine schnell durchführbare, kostengünstige Messmethode (74). Im Vergleich zur Computertomographie und der DXA wird der Patient auch

keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. BIA-Messgeräte sind tragbar und somit für eine Bestimmung auch am Krankenbett gerade bei eingeschränkter Mobilität und somit für die Studienteilnehmern ideal einsetzbar (75).

3.1.5. Prinzip der bioelektrischen Impedanzanalyse

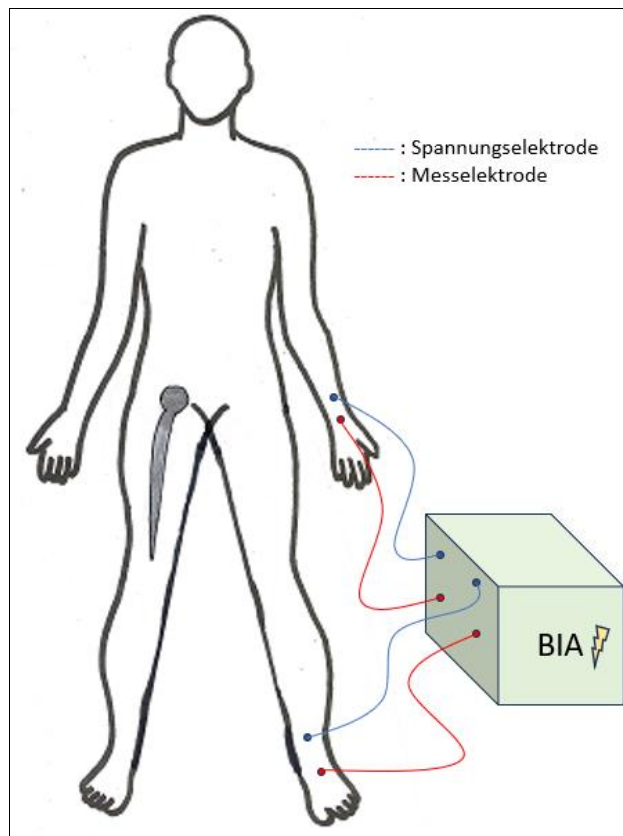
Die BIA macht sich zur Körperzusammensetzungsanalyse die spezifischen Leitfähigkeiten unterschiedlicher Gewebetypen zu Nutze (77,78). Fettgewebe stellt eine natürliche Isolation gegen Wärmeverluste in Lebewesen dar (77,78). Auch elektrische Ströme werden schlechter von Fettgewebe geleitet, da es dem elektrischen Strom einen hohen natürlichen Widerstand entgegengesetzt (77,78). Im Gegensatz hierzu sind intrazelluläre sowie extrazelluläre Flüssigkeiten - wie sie physiologisch im Körper vorkommen - gute elektrische Leiter (79). Je nach Körperzusammensetzung wird dem Strom ein bestimmter Widerstand in Ohm, auch Resistance genannt, entgegengesetzt (77,78). Die Messung erfolgt i.d.R. bei einem konstanten Wechselstrom mit einer Stromstärke von 400 Mikro-Ampere und einer Frequenz von 50 Hertz (80). Bei dieser Frequenz kommt es im menschlichen Körper zu einer maximalen Phasenverschiebung zwischen Resistance und der sog. Reaktanz, ebenfalls gemessen in Ohm (79). Die Kombination aus Resistance und Reaktanz wird Impedanz genannt (77).

Reaktanz ist als Kapazität für den bei Wechselstrom typischen Kondensatoreffektes zu verstehen. Bei hohen Frequenzen tritt dieser an den Wänden von Zellmembranen auf. Die Lipiddoppelschichten der Zellen stellen biologische Kondensatoren dar (77,78). I.d.R. bildet die Skelettmuskelmasse den größten Gewebeanteil in einem gesunden Körper (79). Die Skelettmuskelmasse ist reich an Elektrolyten und besitzt eine gute Leitfähigkeit und einen geringen elektrischen Widerstand (79). Vereinfacht lässt sich sagen, dass Muskelatrophie mit einer Erhöhung der Resistance, sowie einer Verminderung von Reaktanz einhergeht (81). Die sog. appendikuläre Skelettmuskelmasse bezeichnet die Masse der Skelettmuskeln aller vier Gliedmaßen, die in Summe über 75% der Gesamtmuskelmasse des Körpers ausmacht (76).

3.1.6. Bestimmung der Muskelmasse

Die Messung der Körperzusammensetzung und Bestimmung der Skelettmuskelmasse erfolgte mittels tetrapolarer BIA mit dem „IMP SFB7 Multi Frequency Body Composition Analyser“ von „ImpediMed®“. Dabei wurden insgesamt vier Elektroden des Geräteherstellers (zwei Impuls- und zwei Messelektroden) an (zuvor gereinigten) definierten Positionen der distalen Extremitäten einer Körperhälfte angebracht (77). Der Proband nahm eine liegende Position ein und die Gliedmaßen wurden leicht abgespreizt (Abb.2).

Abbildung 2: Positionierung der Messelektroden zur bioelektrischen Impedanzanalyse



Die Analyse scheint von implantierten Prothesen zwar nicht beeinträchtigt zu werden, jedoch kann es im Rahmen der Operation oder der Verletzung selbst zu

Blutergüssen oder Ödemen kommen (82). Diese Gewebseinlagerungen haben einen relevanten Effekt auf den elektrischen Widerstand (82). Aus diesem Grund erfolgte die Bestimmung der Skelettmuskelmasse bei kürzlich operierten Studienteilnehmern stets auf der nicht frakturierten und operativ versorgten Seite einige Tage nach der Operation. Die gewonnenen Daten wurden mithilfe der zugehörigen Software „BioImp Body Composition Analysis Version 5.4.0.“ ausgelesen und analysiert. Die appendikuläre Skelettmuskelmasse wird in dieser Arbeit zur Sarkopenie-Diagnostik gemäß revidierter EWGSOP2 Kriterien von 2019 mit der Gleichung nach Sergi et al. (83) bestimmt, siehe Abb.3.(6)

Abbildung 3: Gleichung zur Bestimmung der appendikulären Skelettmuskelmasse nach Sergi et al. 2014 (83)

$$\text{ASMM (kg)} = 3,964 + (0.227 \times \text{RI}^*) + (0.095 \times \text{KG}^{**}) + (1.384 \times \text{Geschlecht}^{***}) + (0.064 \times \text{Xc})$$

*Resistance-Index (RI) = quadrierte Körpergröße (in cm²) / Resistance (in Ohm) bei 50 Hz

Körpergewicht (KG) in Kilogramm; * weiblich = 0; männlich = 1

ASMM: appendikuläre Skelettmuskelmasse; Xc: Reaktanz

Die für die Berechnung zusätzlich notwendigen Patienteninformationen „Größe“ und „Gewicht“ wurden aus den aktuellen Krankenakten der Probanden übernommen oder neu bestimmt. Die Berechnung erfolgte mittels IBM SPSS® Statistics Basics Version 27 sowie Microsoft Excel® Version 2006. Bezogen auf die quadrierte Körpergröße in Metern ergibt sich aus der appendikulären Skelettmuskelmasse der appendikuläre Skelettmuskelmassen-Index (ASMI). Ein ASMI < 5,5 kg/m² für Frauen, bzw. < 7 kg/m² für Männer gelten als Grenzwerte für eine erniedrigte Muskelmasse innerhalb der Studienpopulation (6).

3.1.7. Mini nutritional Assessment

Einen Risikofaktor für die Entwicklung und die Progression einer Sarkopenie scheint Malnutrition darzustellen (84). Die Kurzform des Mini-Nutritional-

Assessment Fragebogens (MNA-SF) umfasst hierbei 6 Fragen, wobei eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 14 Punkte erreicht werden kann (85). Der Befragte gibt eine Selbstausskunft darüber, ob bereits eine manifeste Malnutrition bzw. eine Risikokonstellation für die Entwicklung einer Malnutrition besteht. Ein erreichter Gesamtpunktwert zwischen 14 und 12 Punkten entspricht der Norm, 11-8 Punkte zeigen eine Risikokonstellation für eine sich entwickelnde Mangelernährung. Punktwerte <8 sprechen für eine manifeste Malnutrition (85). Eine negative lineare Korrelation zwischen MNA-Ergebnis sowie Muskelmasse und Handkraft konnte in einer Studie mit älteren Teilnehmern bereits gezeigt werden (84). In der Langfassung weist der Test eine sehr hohe Sensitivität (96%) sowie eine sehr hohe Spezifität (98%) auf (86). Mehr noch konnte der Test das Risiko für Malnutrition noch vor Veränderungen des Gewichtes oder des Albumins vorhersagen (86). In der kurzen Form scheint die Sensitivität und Spezifität zwar etwas abzunehmen, jedoch stellt auch die Kurzform ein vollwertiges und ausreichendes Werkzeug zum Assessment von Malnutrition dar (87). Die Ergebnisse des Assessments mittels MNA-Fragebogen beziehen sich im Folgenden immer auf eine Analyse mittels der Kurzform des Fragebogens. Der Übersichtlichkeit halber wird die Kurzform des mit „MNA“ anstatt „MNA-SF“ abgekürzt.

3.2. Muskelbiopsie der NEUSARC-Kohorte

Im Rahmen der NEUSARC-Studie wurden Studienteilnehmer rekrutiert, die sich eine Fraktur des proximalen Femurs bzw. des Schenkelhalses zugezogen hatten. Während der Operation erfolgte eine Biopsieentnahme des „M. vastus lateralis“ der frakturierten Körperseite mit dem Skalpell durch die chirurgischen Kollegen der Klinik für Unfallchirurgie und Traumatologie des Klinikums der LMU München.

Die gewonnene Probe wurde wenige Minuten nach der Entnahme direkt aus dem Operationssaal in einem sterilen Gefäß (ohne Formalin) unter Eiskühlung in einem Styroporbehälter zur weiteren Aufarbeitung in das myologische Labor des Friedrich-Baur-Institutes des Klinikums der Universität München, Campus Innenstadt transportiert. Dort folgte die Anfertigung eines Gewebeblockes sowie

eine Kryokonservierung. Zunächst wurde hierfür ein mit 2-Methylbutan gefüllter Behälter zur Kühlung für mindestens vier Minuten in einen mit Flüssigstickstoff gefüllten Thermobecher gestellt. Nach Bildung eines Eisringes auf dem Boden des 2-Methylbutanbechers wurde mit dem Einfrieren des Muskelstückes, wozu das fertig auf dem Korkplättchen ausgerichtete Muskelstück für eine Minute in das mit 2-Methylbutan gefüllte Gefäß gegeben wurde, begonnen. Nach Ablauf der Minute wurde das Methylbutangefäß aus dem Flüssigstickstoff entfernt, die fertig kryokonservierte Probe erneut kurz in den Flüssigstickstoff gegeben und am Ende bei -80 Grad Celsius im myologischen Labor des Friedrich-Baur-Institutes des Klinikums der Universität München, Campus Innenstadt, gelagert.

Aus den „Kryoblocks“ wurden 10µm Gewebeschnitte mithilfe eines Kryostats (HM505E; Micron, Walldorf, Germany) bei -26°C angefertigt und auf gläserne Objektträger aufgebracht, danach für 2h luftgetrocknet und bei -80°C gelagert.

Kryoschnitte sowie Färbungen zur histopathologischen Auswertung wurden durch eine andere Doktorandin (F. Tanganelli) der Arbeitsgruppe angefertigt.

3.3. Muskelbiopsie der NME-Kohorte

Die Biopsieentnahme der Studienteilnehmer mit NME erfolgte bereits vor Beginn der Studie, im Rahmen der Routinediagnostik des Friedrich-Baur-Instituts, teils einige Jahre vor Beginn der Studie. Die gewonnenen Biopsien sowie angefertigte Objektträger wurden in der „Munich Tissue Culture Collection“ fachgerecht gelagert. Die Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie bereits ihre schriftliche Einverständniserklärung, dass ihre vorhandenen Muskelproben in der Munich-Tissue-Culture-Collection archiviert und für weitere Studien verwendet werden dürfen. Eine erneute Entnahme einer aktuellen Muskelbiopsie im Rahmen dieser Studie wurde nicht durchgeführt. Bei Anfertigung der gläsernen Objektträger und Lagerung wurde die in Kapitel 3.2. aufgeführten Technik verwendet.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels IBM® SPSS® Statistics Basics Version 27.0.0. (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie Microsoft Excel® Version 2006. Berechnet wurden Mittelwerte mit Standardabweichung der epidemiologischen Daten, der im Sarkopenie-

Screening erhobenen Messwerte, des SARC-F Screenings, der Handkraft, des ASMI sowie des additiven Fragebogens MNA. Die Berechnungen erfolgten aufgrund der kleinen Gruppengrößen mittels nicht parametrischem Testverfahren, dem Mann-Whitney-U Test. Bei nominalverteilten Variablen kam der Chi²-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation Ergebnisse

4.1.1. Auswertung Sarkopenie-Screening aller Probanden

Insgesamt wurde bei 52 Probanden ein Sarkopenie Screening durchgeführt. 42 Probanden ohne neuromuskuläre Erkrankungen (NEUSARC) konnten für die Studie gewonnen werden, 27 Frauen und 15 Männer. In der Gruppe der NME-Kohorte konnten 10 Teilnehmer, 6 Männer und 4 Frauen, mit gesicherter ALS, sIBM oder PROMM gewonnen werden. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des Assessments zwischen allen Teilnehmer nach Subgruppen-Trennung sowie Geschlechtertrennung innerhalb der Subgruppe aufgeführt. Zur Prüfung signifikanter Unterschiede kam als Testverfahren der Mann-Whitney-U Test zum Einsatz.

Tabelle 1: Demographische und Sarkopenie-Parameter getrennt nach Subgruppen und Geschlecht

Parameter	NEUSARC-Subgruppe	NME-Subgruppe	p
n gesamt	42	10	
♂	27	4	
♀	15	6	
Alter [Jahren]	81,2 (7,3)	74,4 (7,4)	0,011*
♂	80,4 (8,1)	74,5 (4,0)	0,170
♀	82,8 (5,7)	74,3 (9,4)	0,020*
BMI [kg/m ²]	24,6 (4,7)	25,4 (5,9)	0,642
♂	25,0 (5,1)	24,3 (6,9)	0,823
♀	23,9 (3,9)	26,1 (5,7)	0,318
Handkraft [kg]	22,2 (8,3)	18,7 (7,2)	0,237
♂	19,6 (6,7)	12,8 (6,5)	0,066
♀	26,7 (9,2)	22,7 (4,7)	0,329
ASMI [kg/m ²] ²	6,8 (1,2)	6,4 (1,5)	0,430
♂	6,6 (1,2)	5,2 (1,2)	0,107
♀	7,4 (1,2)	7,3 (1,0)	0,970
SARC-F [Punkte] ²	3,4 (2,6)	6,2 (2,3)	0,004*
♂	3,3 (2,4)	6,5 (1,7)	0,012*
♀	3,4 (3,0)	6,0 (2,8)	0,095
MNA [Punkte]	10,6 (2,9)	10,8 (2,7)	0,815
♂	10,8 (2,8)	11,0 (2,9)	0,900
♀	10,1 (3,2)	10,7 (2,7)	0,723

n= Anzahl, Mittelwerte (Standardabweichungen); ASMI: appendikulärer Skelettmuskelmassen-Index; BMI: Body-mass index; MNA: mini nutritional assessment; SARC-F: SARC-F-Fragebogen; ♂: männliche Studienteilnehmer; ♀: weibliche Studienteilnehmerinnen; p = p value *= p < 0,05%;

Im Durchschnitt waren die Probanden in der NEUSARC-Kohorte 81,2 ($\pm 7,3$) Jahre alt. Die Probanden der NME-Kohorte waren durchschnittlich 74,4 ($\pm 7,4$) Jahre alt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) zwischen den beiden Kohorten, Probanden der NME-Kohorte waren signifikant jünger als Studienteilnehmer der NEUSARC-Kohorte. Dieser Unterschied blieb nach Geschlechtertrennung in der Gruppe der männlichen Studienteilnehmer statistisch signifikant $p = (0,020)$.

Bei der Untersuchung mittels SARC-F Fragebogen zeigten insgesamt 31 von 52 Probanden (59,6%) ein auffälliges Ergebnis mit Punktwerte ≥ 4 Punkten, hierunter waren 22 Teilnehmer aus der Gruppe der NEUSARC-Kohorte (52,4%) und 9 Probanden aus der NME-Kohorte (90%). Mittels Chi²-Test konnte festgestellt werden, dass NME-Probanden signifikant häufiger einen pathologischen SARC-F Testwert erreichten als NEUSARC-Probanden ($p=0,029$). Die NME-Probanden erzielten darüber hinaus auch signifikant höhere Punktwerte als die Studienteilnehmer der NEUSARC-Kohorte ($p = 0,004$). Nach Geschlechtertrennung blieb dieser Unterschied in der Gruppe der weiblichen Probandinnen statistisch signifikant ($p = 0,012$).

Bei der Messung der Handkraft boten 9 von 10 Probanden (90%) der NME-Kohorte ein auffälliges Testergebnis im Sinne einer reduzierten Handkraft unterhalb der geschlechterspezifischen Grenzwerte, während es in der NEUSARC-Kohorte in Summe 20 Teilnehmer waren (47,6%). Durch Analyse mittels Chi²-Test konnte festgestellt werden, dass Teilnehmer mit NME signifikant häufiger unter einer erniedrigten Handkraft litten, als Teilnehmer der NEUSARC-Kohorte ($p= 0,021$).

Nach Anwendung der sarkopenie-definierenden Kriterien der EWGSOP2 zeigten in der Gruppe der NEUSARC-Kohorte insgesamt 20 von 42 Probanden auffällige Testergebnisse (48%). In dieser Kohorte wurden 13 Probanden (31%) als prä-sarkopen eingestuft, 6 Frauen (22%) und 7 Männer (47%). Als sarkopen wurden 7 Probanden (17%), davon 4 Frauen (15%) und 3 Männer (20%) klassifiziert. In der Kohorte der NME-Studienteilnehmer zeigten insgesamt 9 von 10 (90%) ein auffälliges Ergebnis im Sarkopenie-Screening. 5 Probanden (50%) wurden als prä-sarkopen eingestuft, hierunter 2 Frauen (50%) und 3 Männer (50%). 40% der Probanden in der NME-Gruppe wurden als sarkopen klassifiziert,

insgesamt 2 Frauen (50%) und 2 Männer (33%). Lediglich bei einem männlichen Studienteilnehmer konnte eine (Prä-)Sarkopenie ausgeschlossen werden.

Im ergänzenden MNA-Fragebogen zeigten in der NEUSARC-Kohorte 16 Teilnehmer ein normales Ergebnis (39%), 19 eine Risikokonstellation für die Entwicklung einer Mangelernährung (46%) sowie 6 Teilnehmer Hinweise auf eine manifeste Mangelernährung im Sinne eines Punktwertes < 8 (15%). In der NME-Kohorte erzielten 5 Probanden ein normales Ergebnis (50%), 4 zeigten eine Risikokonstellation zur Entwicklung einer Mangelernährung (40%). Bei einem Teilnehmer fanden sich Hinweise auf eine manifeste Mangelernährung bei einem Punktwert < 8 (10%).

4.1.2. Vergleich Sarkopenie-Status der NEUSARC-Kohorte

Insgesamt wurden 13 Studienteilnehmer positiv auf Prä-sarkopenie getestet. Bei 7 Studienteilnehmern konnte eine Sarkopenie diagnostiziert werden. 22 Teilnehmer zeigten ein unauffälliges Testergebnis.

Im Durchschnitt waren prä-sarkopene Probanden $83,8 (\pm 6,3)$ und sarkopene Teilnehmer $83,9 (\pm 5,9)$ Jahre alt. Beim Vergleich prä-sarkopener Probanden mit unauffälligen Studienteilnehmern zeigten sich nur bei der Handkraft signifikante Unterschiede ($p=0,02$). Prä-sarkopene Probanden erzielten im Mittel eine niedrigere maximale Handkraft ($18,3 \pm 5,7$ kg) als „gesunde“ Studienteilnehmer ($26,8 \pm 7,8$ kg). Darüber hinaus erreichten prä-sarkopene Teilnehmer zwar durchschnittlich höhere SARC-F Punktescores ($4,0 \pm 2,8$) als nicht-prä-sarkopene Teilnehmer ($2,2 \pm 1,9$), jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,063$). Darüber hinaus wurden keine Unterschiede in den Parametern Alter, ASMI, BMI, und MNA festgestellt.

Signifikante Unterschiede fanden sich beim Vergleich prä-sarkopener und sarkopener Teilnehmer in den Parametern BMI ($p=0,005$). Sarkopene Teilnehmer erzielten durchschnittlich niedrigere BMI-Werte ($19,1 \pm 2,3$ kg/m²) als prä-sarkopene Teilnehmer ($24,5 \pm 3,5$ kg/m²). Dies spiegelte sich auch bei dem sarkopenie-definierenden Parameter des ASMI wider. Hier erzielten prä-sarkopene Teilnehmer höhere Werte ($7,4 \pm 0,9$ kg/m²) als sarkopene Teilnehmer ($5,4 \pm 0,9$ kg/m²). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Teilnehmer mit unterschiedlichem Sarkopenie-Status fanden sich bei Alter, Handkraft und erreichtem Punktwert im SARC-F Fragebogen.

Im additiven Assessment des Ernährungsstatus mittels MNA zeigten sich signifikante Unterschiede in den erreichten Punktzahlen ($p=0,001$). Sarkopene Teilnehmer erzielten hier niedrigere Punktwerte ($6,7 \pm 2,9$) als prä-sarkopene Probanden derselben Kohorte ($10,3 \pm 2,7$)

Tabelle 2 zeigt die demographischen Daten sowie erhobenen Sarkopenie-Messwerte prä-sarkopener und sarkopener Probanden innerhalb der NEUSARC-Kohorte. Als Testverfahren auf signifikante Unterschiede wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet.

Tabelle 2: Screening Ergebnisse der NEUSARC-Probanden getrennt nach Sarkopenie-Status

Parameter	Prä-sarkopen	Sarkopen	P
n	13	7	
Alter [Jahren]	83,8 (6,3)	83,9 (5,9)	0,937
BMI [kg/m ²]	24,5 (3,5)	19,1 (3,2)	0,005*
Handkraft [kg]	18,3 (5,7)	14,9 (4,5)	0,219
ASMI [kg/m ²]	7,4 (0,9)	5,4 (0,9)	0,001*
SARC-F [Punkte]	4,0 (2,8)	5,7 (2,1)	0,351
MNA [Punkte]	10,3 (2,7)	6,7 (2,9)	0,019*

ASMI: appendikulärer Skelettmuskelmassen-Index; BMI: Body-mass index; kg: Kilogramm;
MNA: mini nutritional assessment; SARC-F: SARC-F-Fragebogen; p = p value *= $p < 0,05\%$;

4.1.3. Vergleich prä Sarkopener Probanden beider Kohorten

Insgesamt wurden 18 Studienteilnehmer positiv auf Prä Sarkopenie getestet, 13 innerhalb der Subgruppe der NEUSARC-Teilnehmer, 5 innerhalb der Subgruppe der NME-Probanden. Im Durchschnitt waren prä Sarkopene Probanden der NEUSARC-Kohorte 83,8 (\pm 6,3) Jahre und prä Sarkopene Probanden der NME-Kohorte 75,2 (\pm 8,6) Jahre alt. Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten sowie erhobenen Sarkopenie-Messwerte prä Sarkopener Probanden getrennt nach den Subgruppen NEUSARC und NME. Als Testverfahren auf signifikante Unterschiede wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet.

Tabelle 3: Demographische Daten und Sarkopenie-Parameter prä Sarkopener Probanden getrennt nach Subgruppen

Parameter	NEUSARC-Kohorte	NME-Kohorte	p
n	13	5	
Alter [Jahren]	83,8 (6,3)	75,2 (8,6)	0,024*
BMI [kg/m ²]	24,5 (3,5)	28,3 (3,8)	0,075
Handkraft [kg]	18,3 (5,7)	19,8 (5,3)	0,703
ASMI [kg/m ²]	7,4 (0,9)	7,2 (1,0)	0,703
SARC-F [Punkte]	4,0 (2,8)	4,8 (1,9)	0,675
MNA [Punkte]	10,3 (2,7)	12,6 (1,7)	0,084

ASMI: appendikulärer Skelettmuskelmassen-Index; BMI: Body-mass index; MNA: mini nutritional assessment; SARC-F: SARC-F-Fragebogen; p = p value *= p < 0,05%;

Signifikante Unterschiede zeigten sich lediglich im Alter der Probanden. Sarkopene Studienteilnehmer der NME-Kohorte waren signifikant jünger als Probanden der NEUSARC-Kohorte (p = 0,024). In den übrigen Sarkopenie-definierenden Parametern sowie den additiven Fragebögen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede identifiziert werden.

4.1.4. Vergleich sarkopener Probanden beider Kohorten

Insgesamt wurden 11 Studienteilnehmer positiv auf Sarkopenie getestet, 7 innerhalb der Subgruppe der NEUSARC-Teilnehmer, 4 innerhalb der NME-Subgruppe. Im Durchschnitt waren sarkopene Probanden der NEUSARC-Kohorte 83,9 (\pm 5,9) Jahre und sarkopene Probanden der NME-Kohorte 75,7 (\pm 5,7) Jahre alt. Tabelle 4 zeigt die demographischen Daten sowie erhobenen Sarkopenie-Messwerte sarkopener Probanden getrennt nach den Subgruppen NEUSARC und NME. Als Testverfahren auf signifikante Unterschiede wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet.

Tabelle 4: Demographische Daten und Sarkopenie-Parameter sarkopener Probanden getrennt nach Subgruppen

Parameter	NEUSARC-Kohorte	NME-Kohorte	p
n	7	4	
Alter [Jahren]	83,9 (5,9)	75,7 (5,7)	0,036*
BMI [kg/m ²]	19,1 (3,2)	21,1 (6,6)	0,788
Handkraft [kg]	14,9 (4,5)	14,5 (7,2)	0,788
ASMI [kg/m ²]	5,3 (0,9)	5,2 (1,3)	0,927
SARC-F [Punkte]	5,7 (2,1)	7,7 (2,1)	0,255
MNA [Punkte]	6,7 (2,9)	8,2 (1,7)	0,500

ASMI: appendikulärer Skelettmuskelmassen-Index; BMI: Body-mass index; MNA: mini nutritional assessment; SARC-F: SARC-F-Fragebogen; p = p value *= p < 0,05%;

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Alter der Probanden. Sarkopene NME-Studienteilnehmer waren signifikant jünger als Probanden der NEUSARC-Kohorte (p = 0,036). In den übrigen Sarkopenie-definierenden Parametern sowie den additiven Fragebögen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede identifiziert werden.

4.1.5. Demographische Daten der NME-Kohorte

Insgesamt wurden 10 Probanden mit gesicherter NME einem Sarkopenie-Screening unterzogen. Der Altersdurchschnitt der Subgruppe betrug 74,4 (\pm 7,4) Jahre, Probanden waren zwischen 65 und 90 Jahren alt. Weibliche Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 74,5 \pm (4,0) Jahre und zwischen 71 und 80 Jahren alt, männliche Studienteilnehmer waren im Mittel 74,3 \pm (9,4) Jahre und zwischen 65 und 90 Jahren alt. Probanden mit MNE waren im Durchschnitt 79,0 Jahre, mit sIBM 72,0 Jahre und mit PROMM 75,3 Jahre alt.

Im Rahmen des Assessments sowie im Anamnesegespräch wurden die Probanden nach dem Auftreten erster neuromuskulärer Symptome befragt sowie die detaillierten Krankenakten auf den Zeitpunkt zwischen dem Auftreten erster Symptome bis hin zur Diagnosesicherung untersucht. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten bzw. dem Bemerkten erster neuromuskulärer Symptome bis hin zum Assessment wurde als „Erkrankungsdauer“, der Zeitraum erster Symptome bis zur Diagnosesicherung als „diagnostische Lücke“ bezeichnet.

Bei Studienteilnehmern mit MNE (ALS) sowie bei sIBM-Teilnehmern betrug die diagnostische Lücke im Durchschnitt 4,0 Jahre, bei Studienteilnehmern mit PROMM 7,33 Jahre. Die Erkrankungsdauer bis zum Sarkopenie-Screening betrug bei MNE-Probanden 4,5 Jahre im Durchschnitt, bei sIBM-Probanden 6,6 Jahre und bei PROMM-Teilnehmern 12,3 Jahre. Das Screening erfolgte bei ALS-Teilnehmern im Durchschnitt 1 Jahr, bei Teilnehmern mit sIBM 2,6 Jahre sowie bei Probanden mit PROMM 5 Jahre nach Sicherung der Diagnose.

Das Lebensalter bei Erkrankungsbeginn betrug im Durchschnitt bei den Probanden mit NME 69 Jahre, das Alter bei Durchführung des Sarkopenie-Assessments 74 Jahre. sIBM-Probanden waren bei Erkrankungsbeginn im Schnitt 68 Jahre, MNE-Teilnehmer 75 Jahre sowie Teilnehmer mit PROMM 63 Jahre alt.

In **Abb. 4** findet sich ein Balkendiagramm des durchschnittlichen Erkrankungsalters der Gesamtgruppe der NME sowie der einzelnen Erkrankungen sowie das Alter bei Durchführung des Sarkopenie-Screenings.

In **Abb. 5** finden sich graphische Darstellungen mittels Balkendiagramm der Erkrankungsdauer, diagnostischen Lücke sowie dem Zeitraum zwischen Sarkopenie-Assessment und gesicherter Diagnose der einzelnen Erkrankungen sowie der Gesamtkohorte der NME-Probanden.

Abb.4: Durchschnittliches Alter bei Screening und Erkrankungsbeginn

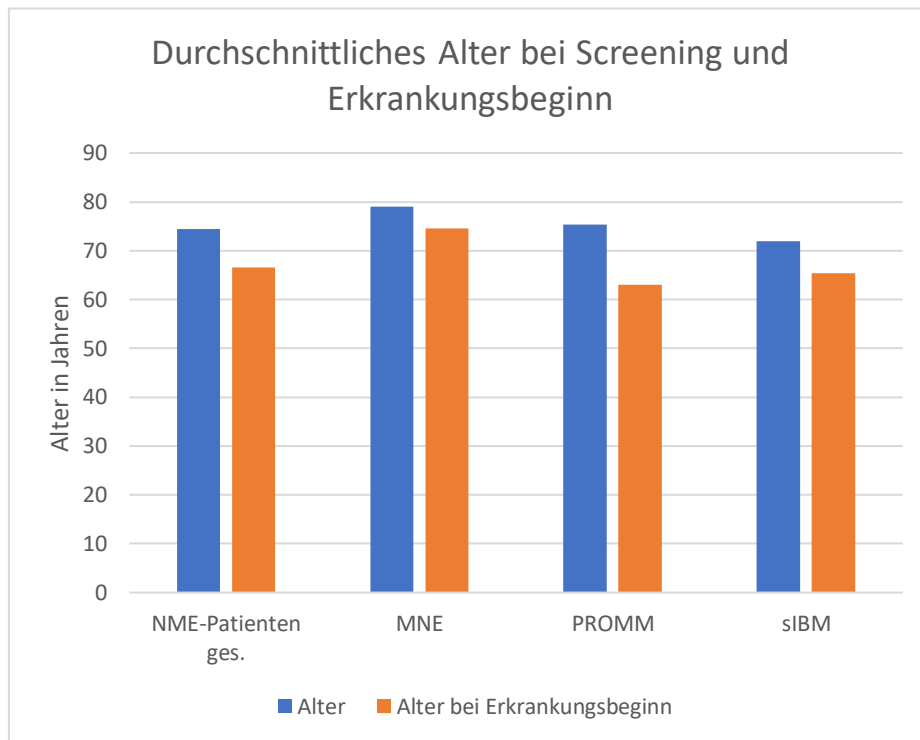
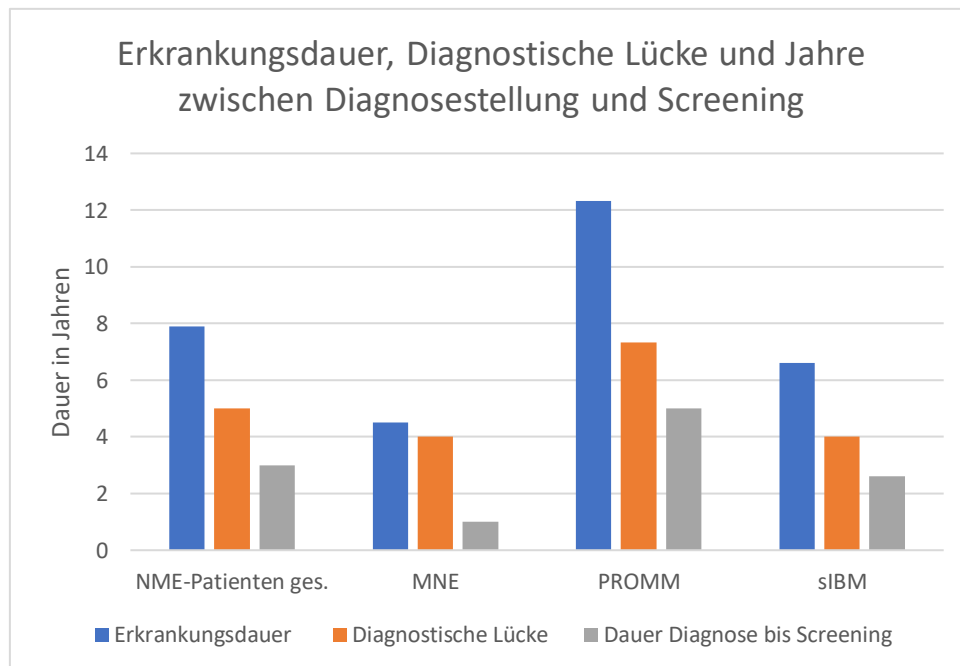


Abb.5: Erkrankungsdauer, Diagnostische Lücke, Jahre zwischen Diagnosestellung und Screening



4.1.6. Vergleich Sarkopenie-Status der NME-Kohorte

Insgesamt wurden 10 NME-Studienteilnehmer einem Sarkopenie-Screening unterzogen. 5 konnten als prä-sarkopen (2 Frauen, 3 Männer) und 4 als sarkopen (2 Frauen, 2 Männer) eingestuft werden. Lediglich ein einziger, männlicher Teilnehmer mit PROMM unterschritt den HG-Grenzwert sowie ASMI-Grenzwert nicht und eine (Prä-)Sarkopenie konnte ausgeschlossen werden. In Tabelle 5 werden die Ergebnisse zwischen prä-sarkopenen und sarkopenen NME-Probanden verglichen.

Tabelle 5: Screening Ergebnisse der NME-Probanden getrennt nach Sarkopenie-Status

Parameter	Prä-sarkopen	Sarkopen	p
n	5	4	
Alter [Jahren]	73,5 (8,8)	75,6 (5,7)	0,730
BMI [kg/m ²]	28,3 (3,4)	21,1 (6,6)	0,286
Handkraft [kg]	21,5 (6,2)	14,5 (7,2)	0,190
ASMI [kg/m ²]	7,3 (0,9)	5,2 (1,3)	0,063
SARC-F [Punkte]	5,2 (1,9)	7,7 (2,1)	0,111
MNA [Punkte]	12,5 (1,5)	8,2 (1,7)	0,016*

ASMI: appendikulärer Skelettmuskelmassen-Index; BMI: Body-mass index; MNA: mini nutritional assessment; SARC-F: SARC-F-Fragebogen; p = p value *= p < 0,05%;

9 von 10 der NME-Probanden erzielten im SARC-F Screening pathologische Punktwerte (90%). Im Durchschnitt lagen die Punktwerte bei $6,2 \pm 2,3$ (2-10 Punkte). Ein männlicher Proband mit sIBM (10%) erreichte unauffällige Punktwerte im SARC-F Fragebogen, wurde jedoch als prä-sarkopen klassifiziert.

Es zeigten sich beim ASMI als Sarkopenie-definierender Parameter Unterschiede in den beiden Gruppen. Sarkopene Probanden hatten niedrigere ASMI-Werte ($5,2 \pm 1,3$ kg/m²) als prä-sarkopene Probanden. Allerdings war dieser

Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,063$). Beim SARC-F zeigten sarkopene NME-Teilnehmer im Durchschnitt höhere Punktwerte ($7,7 \pm 2,1$) als prä-sarkopene Teilnehmer. Dieser Unterschied war jedoch auch nicht statistisch signifikant ($p = 0,111$).

Beim MNA-Fragebogen jedoch erzielten sarkopene NME-Probanden signifikant niedrigere Punktwerte ($p = 0,016$) mit durchschnittlich $8,2 (\pm 1,7)$ Punkten als prä-sarkopene Teilnehmer mit durchschnittlich $12,5 (\pm 1,5)$ Punkten. Alle 4 sarkopenen Teilnehmer der NME-Gruppe zeigten auffällige Testergebnisse. Bei 3 Probanden fand sich eine Risikokonstellation für eine Mangelernährung (75%; ♀=2; ♂=1), bei einem männlichen Studienteilnehmer die Konstellation einer manifesten Mangelernährung (25%) Von den prä-sarkopenen NME-Teilnehmer wies lediglich ein männlicher Proband eine Risikokonstellation für eine Mangelernährung auf (20%), die übrigen prä-sarkopenen Probanden erreichten unauffällige Punktwerte.

4.2. Muskelbiopsien

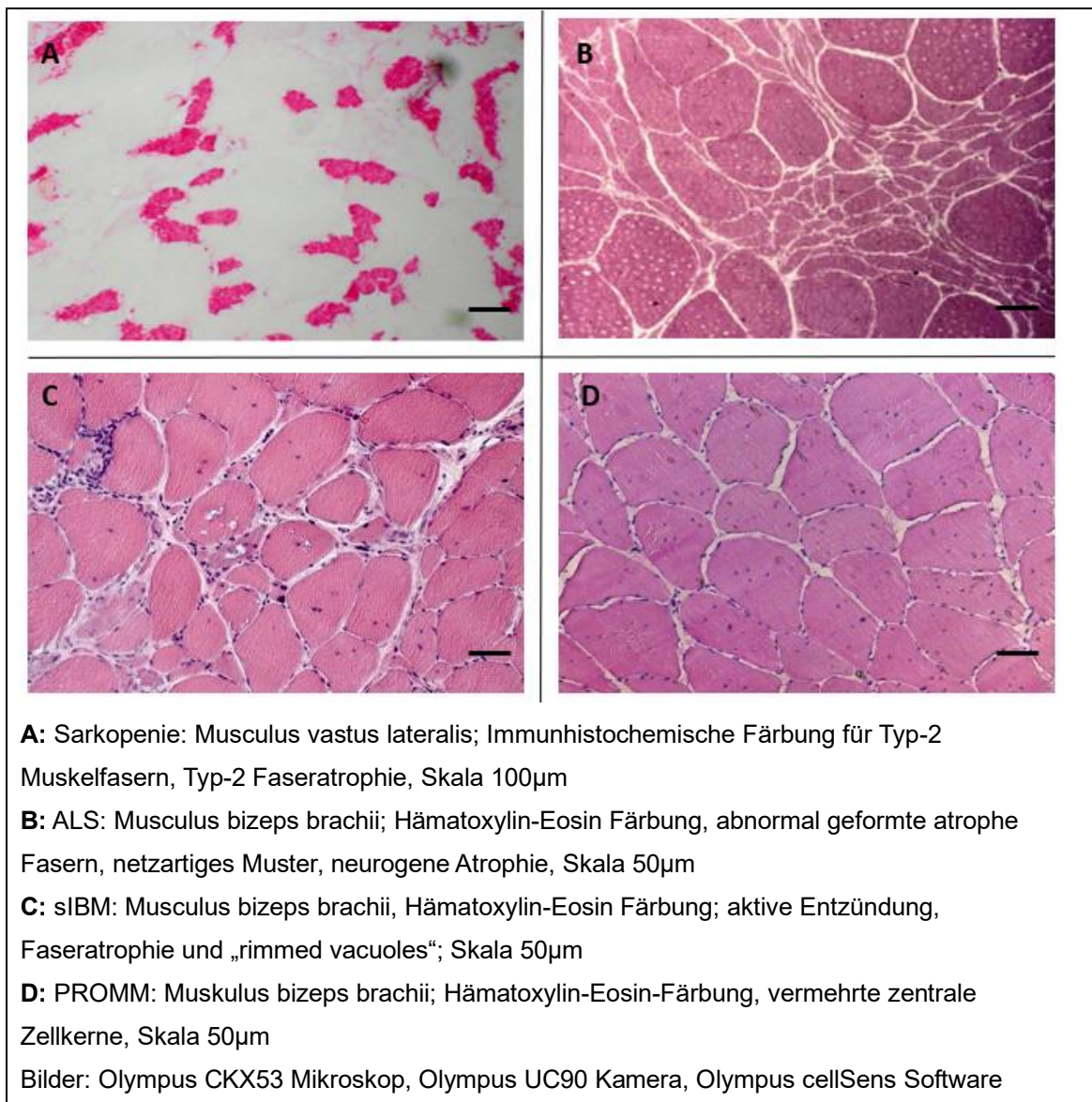
Von 33 der 42 NEUSARC-Probanden konnte eine Muskelbiopsie für eine weitere Analyse und histopathologische Begutachtung verwendet werden. Die detaillierten Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung sowie der Zusammenhang zu elektrophysiologischen Veränderungen am Muskel und dem Hormonhaushalt sind zwar nicht Teil dieser Arbeit, werden aber zusammenfassend im Folgenden vorgestellt:

Zwischen den männlichen Teilnehmern der NEUSARC-Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen dem Schweregrad der bestehenden Sarkopenie, den untersuchten Muskelfasern und einer reduzierten Konzentration am Wachstumshormon Insulin-like Growth Faktor 1 und dessen Bindungspartner Insulin-like-Growth-Faktor Binding Protein 3 (88).

Als typisches Merkmal der „Alterssarkopenie“ fand sich bei den Probanden der NEUSARC-Subgruppe eine Atrophie der Typ II Muskelfasern mit kompensatorischer Hypertrophie der Typ I Muskelfasern (88). Zur Darstellung wurden Immunfluoreszenzfärbungen mit primären Antikörpern gegen Moleküle der Typ I und Typ II Muskelfasern verwendet. Mittels Nachweis der Expression eines Denervierungsmarkers erhärteten sich die Hinweise, dass eine Denervierung der Muskelfasern und so eine Abnahme der neuronal

angesteuerten motorischen Einheiten bei der Entwicklung der Sarkopenie eine Rolle spielt (88). Darüber hinaus konnte der beschriebene Zusammenhang zwischen oben genannter abnehmender Hormonkonzentrationen und Denervierung und somit der Zusammenhang zur Sarkopenie nachgewiesen werden (89). Exemplarisch werden die Ergebnisse der Muskelbiopsien von sarkopenen NEUSARC-Teilnehmern und den unterschiedlichen NME-Probanden in Abb. 6 dargestellt, um die Möglichkeit der Differentialdiagnostik mittels Muskelbiopsie zu verdeutlichen.

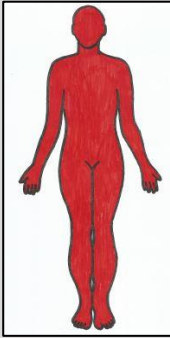
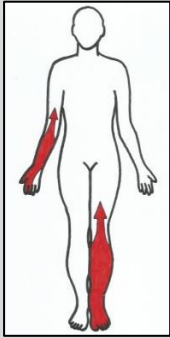
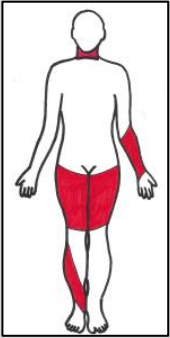
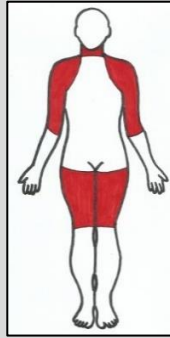
Abb. 6: histopathologische Aufarbeitung der Gewebeproben zur mikroskopischen Differentialdiagnostik



4.3. Vergleich der Epidemiologie und Befallsmuster

In **Tabelle 6** sind die epidemiologischen Daten (7,20,43,50) und die typischen Befallsmuster (3,20,21,25,31,40,50,90,91) noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 6: Epidemiologische Daten und Befallsmuster von Sarkopenie, ALS, sIBM, PROMM

Erkrankung	Sarkopenie	ALS	IBM	PROMM
Prävalenz ^a	≈ 8500 ^b	≈ 5	≈ 5 ^c	≈ 10
Erkrankungsbeginn [Jahren]	≈ 65	≈ 50-70	≈ 65	≈ 50-70 ^d
Befallsbeginn	symmetrisch, generalisiert	asymmetrisch und distal	asymmetrisch	symmetrisch proximal > distal
Befallsmuster				
Outcome	Lebenserwartung reduziert durch Stürze und Frakturen	meist tödlich innerhalb 3-5 Jahren	Rollstuhl notwendig nach 10-15 Jahren	normale Lebenserwartung

ALS = Amyotrophe lateral Sklerose; PROMM = Myotone Dystrophie Typ 2; IBM = Einschlusskörperpermyositis;

^a: Prävalenz pro 100.000 Einwohnern; ^b: zunehmende Prävalenz im höheren Lebensalter; ^c: Unter Einwohnern über 50 Jahren, ^d: Beginn der Muskelschwäche

Wie anhand der oberen Tabelle zu erkennen ist, hat Sarkopenie im Vergleich zu sIBM, ALS und den myotonen Dystrophien bei weitem die höchste Prävalenz in der Bevölkerung. Die Prävalenzen der anderen untersuchten Erkrankungen sind deutlich geringer, obwohl es sich jeweils um die häufigste Erkrankung im Erwachsenenalter „ihrer Art“ (entzündlich, genetisch) handelt (52,68,69). Es muss festgehalten werden, dass der Verlust der Muskelmasse ab einem Alter von 40 Jahren nicht gleichzusetzen ist mit einer manifesten Sarkopenie. Diese tritt oft erst in einem höheren Lebensalter in Erscheinung und ist gerade bei geriatrischen Patienten besonders häufig. Bei den untersuchten NME ist das Alter bei Symptombeginn gemäß Literatur oft unter dem Alter sarkopener Patienten. Jedoch bleibt anzumerken, dass (wie in den vorherigen Kapiteln erwähnt) ein Erkrankungsbeginn bis zum Alter von 70 Jahren und darüber hinaus möglich ist (29,41,50). Bei der milden Form der DM1 und der sIBM steigt die Inzidenz ab einem Alter von 50 Jahren (21,50). Grundsätzlich unterscheiden sich wie in der Tabelle dargestellt alle untersuchten Erkrankungen in der Art des Befallsmusters sowie der Progredienz. Die ALS ist in ihrem Verlauf in der Regel am schnellsten progressiv, während sich Sarkopenie und sIBM durch eine langsame und stetige Verschlechterung der Symptomatik über viele Jahre und Jahrzehnte auszeichnen (3,25,36,50). Ein asymmetrischer Befall tritt häufig bei ALS sowie bei sIBM auf, bei ALS häufig distal beginnend und sich nach proximal und auf andere Extremitäten ausbreitend (40,92). Bei DM1 und PROMM ist die Muskulatur eher symmetrisch betroffen und je nach Typ sind bevorzugt distale- oder proximale Muskelgruppen befallen (50,55). Bei Sarkopenie tritt die Beeinträchtigung der muskulären Funktion sowie Atrophie generalisiert auf, auch wenn es Hinweise darauf gibt, dass die proximale Muskulatur stärker betroffen zu sein scheint (3,25,40). Alle genannten Erkrankungen gehen mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einher, wobei bei PROMM die Lebenserwartung annähernd der der Normalbevölkerung zu entsprechen scheint (93). Jedoch könnten vermehrt auftretende Ereignisse wie Stürze und Frakturen aufgrund von zunehmender Gangunsicherheit, wie sie beim progredienten Verlauf der PROMM beschrieben ist, die Lebenserwartung stärker beeinflussen als angenommen und zu einer erhöhten Mortalität beitragen (63,64). Im Falle der Sarkopenie ist eine erhöhte Mortalität aufgrund von Stürzen und Frakturen bekannt (8,17). Die ALS hat von allen untersuchten Erkrankungen die schlechteste Prognose (35).

4.4. Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien

Die diagnostischen Kriterien der untersuchten NME unterschieden sich stark untereinander und auch von denen der Sarkopenie:

Im Gegensatz zur hydraulischen Handkraftmessung bei der Sarkopenie-Diagnostik ist im klinischen Alltag bei NME eine Kraftgradmessung nach „Medical Research Council-Klassen“, kurz „MRC“ gebräuchlich (6,31,55,94). Die Diagnose der ALS erfordert in der Regel einen Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (41,95). Letztendlich erfolgt die Diagnosesicherung bei Zeichen eines gleichzeitigen Befalles von UMN und LMN, also hauptsächlich klinisch (41,95). Im Kontrast dazu setzt die Diagnose einer sIBM die Entnahme einer Muskelbiopsie voraus (31). Trotz der überarbeiteten Kriterien der ENMC wird die Diagnose meist anhand einer Kombination klinischer und histopathologischer Gegebenheiten gestellt (31). Zur Diagnosesicherung der DM1 und PROMM hingegen ist eine genetische Testung nötig (50,59). Einzig zur Diagnosestellung der Sarkopenie wird ein Unterschreiten der in Kapitel 1.1.4. genannten Cut-Off Werte vorausgesetzt, die die EWGSOP erst 2019 anpasste (6).

Tabelle 7 zeigt eine Gegenüberstellung der Stadieneinteilung und unterschiedlichen diagnostischen Kriterien gemäß EWGSOP2, der überarbeiteten El Escorial Kriterien (rEEC) und ENMC (6,31,41,59,95)

Tabelle 7: Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien der EWGSOP2, rEEC und ENMC (6,31,41,59,95)

Erkrankung	Stadium	Kriterien
Sarkopenie (EWGSOP2)	Präsarkopenie	erniedrigte Muskelkraft
	Sarkopenie	erniedrigte Muskelkraft UND erniedrigte Skelettmuskelmasse
	Schwere Sarkopenie	erniedrigte Muskelkraft UND erniedrigte Skelettmuskelmasse UND eingeschränkte physische Performance
ALS (rEEC)	vermutete ALS	Affektion von UMN + LMN in 1 Region ODER Affektion von UMN in ≥ 2 Regionen
	wahrscheinliche ALS (laborgestützt)	Zeichen von Denervierung im EMG in ≥ 2 Extremitäten UND Affektion von UMN + LMN in 1 Region ODER Affektion von UMN in ≥ 2 Regionen
	mögliche ALS	Affektion von UMN + LMN in 2 Regionen
	gesicherte ALS	Affektion von UMN + LMN in 2 Regionen + bulbärer Befall ODER Affektion von UMN + LMN in 3 Regionen
sIBM (ENMC)	mögliche sIBM	Schwäche Finger-Flexion > Schulter-Abduktion ODER Schwäche Knie-Extension \geq Hüft-Flexion UND Alter > 45a + Erkrankungsdauer > 1a + sCK \leq 15x ULN UND mindestens eine, nicht alle Pathologien in Muskel-Biopsie *
	klinisch gesicherte sIBM	Schwäche Finger-Flexion > Schulter-Abduktion UND Schwäche Knie-Extension \geq Hüft-Flexion UND Alter > 45a + Erkrankungsdauer > 1a + sCK \leq 15x ULN UND mindestens eine Pathologie in Muskel-Biopsie *
	klinisch-pathologisch gesicherte sIBM	Schwäche Finger-Flexion > Schulter-Abduktion ODER Schwäche Knie-Extension \geq Hüft-Flexion UND Alter > 45a + Erkrankungsdauer > 1a + sCK \leq 15x ULN UND alle Pathologien in Muskel-Biopsie *
PROMM (ENMC)	gesicherte PROMM	molekulargenetischer Nachweis von Tetranukleotid-Erweiterung

a = Jahre; ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; PROMM = Myotone Dystrophie Typ 2; rEEC= überarbeitete El Escorial Kriterien; ENMC = Kriterien nach European neuromuscular centre K; EMG= Elektromyographie; EWGSOP2 = Kriterien nach European working group in sarcopenia and older people; LMN = unteres Motoneuron; sCK = Serum-Creatin-Kinase; sIBM = sporadische Einschlusskörpermyositis; ULN = oberer normaler Grenzwert; UMN = oberes Motoneuron

*Histopathologische Besonderheiten in Muskelbiopsien: 1. Endomysiale Entzündungsinfiltrate 2. Rimmed vacuoles 3. Protein Akkumulation oder 15-18 Nanometer große Filamente 4. Hochregulation von "Major histocompatibility Komplex" Klasse 1

5. Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

5.1. Frage 1: Differentialdiagnostik durch Sarkopenie- Assessment

5.1.1. Vergleich epidemiologischer und demographischer Daten

Trotz Vorselektion der Teilnehmer der NME-Kohorte konnte festgestellt werden, dass Probanden dieser Kohorte signifikant jünger waren als Teilnehmer der NEUSARC-Kohorte. Dies zeigte sich auch im direkten Vergleich zwischen Probanden des gleichen Sarkopenie-Status. Man könnte somit annehmen, dass differentialdiagnostische Überlegungen lediglich bei einem „jungen“ geriatrischen Patienten mit positivem (Prä-)Sarkopenie-Status angestellt werden sollten. Jedoch muss hier gesondert bedacht werden, dass auch bei den Probanden der NEUSARC-Kohorte eine Vorselektion aufgrund des alleinigen Einschlusses von Patienten mit Hüftfraktur vorgenommen wurde. Laut Literatur liegt das durchschnittliche Alter bei Hüftfraktur für Frauen bei 83 und für Männer bei 84 Jahren (96). Daher ist eine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund des Einschlusses eher älteren Vergleichsteilnehmer ebenfalls denkbar. Somit kann trotz des festgestellten signifikanten Altersunterschiedes nicht abgeleitet werden, dass es sich bei NME-Patienten im Schnitt um jüngere Patienten handelt und behandelnde Geriater daher nur bei Patienten mit „Early-Onset“- (Prä) Sarkopenie differentialdiagnostische Überlegungen anstellen sollten.

Unabhängig dieser Feststellung ist es offensichtlich, dass die Prävalenz der verschiedenen NMEs im Vergleich zur Sarkopenie in der Allgemeinbevölkerung deutlich niedriger ist. Dies gilt wahrscheinlich noch mehr für Late-Onset Verläufe. Jedoch wird vermutet, dass die eigentlichen Prävalenzen der untersuchten NMEs höher liegen als bisher angenommen (28,52,97). Mehr noch kann vermutet werden, dass die Prävalenz dieser Erkrankungen gerade bei geriatrischen Patienten noch mehr unterschätzt wird: Zum einen wird die Indikation zur invasiven Diagnostik via Muskelbiopsie vermutlich strenger gestellt als bei jüngeren Patienten. Zum anderen sind genetische Untersuchungen, wie sie für die Diagnosesicherung der PROMM notwendig sind, bei geriatrischen Patienten wohl eher eine Rarität, da genetische Ursachen eines Muskelschwundes im Alter nicht vermutet werden und wohl den meisten behandelnden Geriatern unbekannt sind. Im Falle der PROMM kommt zudem erschwerend hinzu, dass die typischen

Begleiterkrankungen, wie sie bei beiden Formen der myotonen Dystrophie vorkommen, teils häufige Erkrankungen des höheren Alters sind und der Zusammenhang zur muskulären Symptomatik des Patienten somit leicht übersehen werden kann (98).

Das alles lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich in einer nicht selektierten, geriatrischen Kohorte durchaus Patienten mit einer der hier untersuchten und bisher nicht diagnostizierten neuromuskulären Erkrankung befinden könnten. Darüber hinaus konnte durch die in dieser Studie erhobenen Daten die Vermutung untermauert werden, dass bei einem Teil dieser Patienten die Diagnose einer (Prä-) Sarkopenie gestellt wird. Im Falle einer undiagnostizierten NME liegt die Vermutung nahe, dass die eigentliche Grunderkrankung übersehen werden könnte. Im Umkehrschluss erscheint es zudem möglich, dass diese undiagnostizierten NME-Patienten erst im Rahmen eines Sarkopenie-Screenings auffällig werden würden. Untersucher sollten sich neben der Existenz möglicher neuromuskulärer Differentialdiagnosen der Sarkopenie über weitere differentialdiagnostische Schritte im Klaren sein. Durch die flächendeckend zunehmende geriatrische Patientenversorgung sowie der älter werdenden Bevölkerung wird bei einer hohen Anzahl von Patienten ein Sarkopenie-Screening durchgeführt. Im Falle einer vermuteten Differentialdiagnose könnten so vermehrt konsiliarisch-neurologische Vorstellung eine Verkürzung der diagnostischen Lücke zur Folge haben.

Um festzustellen, ob die hier untersuchten Erkrankungen als Differentialdiagnosen zur Sarkopenie in Frage kommen, wurden die einzelnen Untersuchungen gemäß der empfohlenen Abfolge der EWGSOP2 durchgeführt und auf etwaige Unterschiede hin untersucht. Zusammengefasst war eine Unterscheidung mittels der von der EWGSOP2 empfohlenen Diagnostik nicht möglich.

5.1.1. SARC-F

Zu Beginn der Diagnostik steht gemäß der EWGSOP2 die Erhebung des SARC-F Fragebogens (6). Der SARC-F Fragebogen führte bei 90% der NME-Studienteilnehmer zu einem positiven Ergebnis im Sinne eines pathologischen Testergebnisses mit ≥ 4 Punkten. Damit lässt sich aussagen, dass sich 90% der

Studienteilnehmer mit NME für eine Fortführung bzw. ein weiteres Sarkopenie-Assessment mittels apparativer Diagnostik qualifiziert hätten. Ein Proband mit MNE lag mit einem SARC-F Punktwert von 2 Punkten über dem oben genannten Grenzwert. Eine weitere Teilnehmerin, die ein auffälliges Ergebnis erzielte (7 Punkte) wurde im Folgenden als „nicht sarkopen“ mittels Handkrafttestung und normwertigen ASMI klassifiziert. Anhand der gewonnenen Daten kann vermutet werden, dass sich Patienten mit den untersuchten NME bei Erhebung des SARC-F größtenteils für ein weiteres Screening qualifizieren würden. Mehr noch fanden sich im Vergleich zur geriatrischen NEUSARC-Kohorte, in der 22 von 42 Probanden (52%) einen SARC-F-Punktwert von ≥ 4 erzielten, bei NME-Teilnehmern signifikant häufiger Punktwerte, die ein weiteres Screening nach sich ziehen würde. Dies lässt vermuten, dass sich Patienten mit einer symptomatischen NME nicht nur generell, sondern auch häufiger für die weitere Sarkopenie-Diagnostik qualifizieren würden als Patienten ohne NME. Hinweise auf eine „schwerere Einschränkung“ im Alltag oder gar die Möglichkeit der Differentialdiagnostik mittels SARC-F Fragebogen können durch die Ergebnisse dieser Studie nicht abgeleitet werden, da sich die Ergebnisse der NME-Teilnehmer nicht signifikant von denen mit „Alterssarkopenie“ unterscheiden. Dies erhärtet den Verdacht, dass die Fehldiagnose „Alterssarkopenie“ bei Patienten mit bisher nicht diagnostizierter NME gestellt werden kann, da sich diese in der Regel für ein weiteres Screening qualifizieren würden. Es sollte beachtet werden, dass es sich bei dem SARC-F Fragebogen lediglich um einen ersten und relativ übersichtlichen Screening-Test bestehend aus 5 Fragen zur Identifizierung von möglichen Fällen handelt. Schon alleine wegen des Umfangs scheint der Test nicht geeignet zu sein, differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen. Trotz der geringen Sensitivität (73) und der offensichtlichen Limitierungen des Fragebogens konnte Malmstrom et. al. bereits eine Korrelation zwischen erreichter SARC-F Gesamtpunktzahl und einer schlechten muskulären Funktion sowie einer erhöhten Mortalität zeigen (72). Auch im Falle einer akuten Hospitalisierung war ein SARC-F-Score ≥ 4 mit einer höheren 30-Tages Mortalität assoziiert (99). Dies führt zu der grundlegenden Vermutung, dass auch bei Patienten mit NME eine höhere SARC-F Punktezahl mit einer erhöhten Mortalität einhergehen könnte, unabhängig der zugrundeliegenden Erkrankung.

Im Vergleich zwischen prä Sarkopenen und Sarkopenen NME-Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der erzielten Punktzahl. Dies lässt vermuten, dass eine höhere Gesamtpunktzahl in der Gruppe der NME nicht automatisch mit einem schwereren Sarkopenie-Status (im Sinne einer zur muskulären Funktionseinschränkung hinzukommenden verminderten Skelettmuskelmasse) einhergeht, bzw. der Schweregrad der Sarkopenie durch die Fragen nicht ausreichend abgebildet wird. Es gibt Bemühungen, umfangreichere Fragebögen wie den SarQol® (100) für die klinische Erfassung der Lebensqualität bei Sarkopenie-Patienten zu etablieren. Umfangreichere Fragebögen erscheinen hinsichtlich differentialdiagnostischer Überlegungen unbedingt nötig, da mithilfe eines größeren Fragekatalogs manche Begleitsymptomatik oder eine nicht-generalisierte Funktionseinschränkung im Sinne eines asymmetrischen Befalles erfragt werden könnte. Auch eine Evaluation der Krankheitsprogression zur Detektion schnell progressiver Verläufe erscheint obligat, um differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen, da bspw. im Falle einer ALS mit einer deutlich schnelleren Progression zu rechnen ist als bei einer Sarkopenie. All dies wird durch den Fragenkatalog des SARC-F nicht abgebildet. Im Falle der ALS gibt es den sog. „ALS functional rating score“, der den Krankheitsprogress sowie eine zunehmende Symptomatik im Sinne einer Funktionseinschränkung im Verlauf abbilden kann (101). Follow-Up Screenings auch mittels Fragebögen zur Beurteilung einer progressiven muskulären Funktionseinschränkung könnten bei prä Sarkopenen und Sarkopenen Patienten Hinweise auf einen schnell zunehmenden Leistungsabfall liefern und so die Schwelle zur Durchführung weiterer Differentialdiagnostik senken. Limitierend bei der Erhebung muskulärer Funktionalität mittels Fragebögen ist jedoch grundsätzlich, dass diese meist auf der Selbsteinschätzung der Patienten beruhen und es von Person zu Person ein variables Empfinden der Symptomatik gibt. Der Anwendbarkeit sind gerade im geriatrischen Setting aus diesem Grund oft weitere Grenzen gesetzt (z.B. bei kognitiver Einschränkung).

5.1.2. Handkraftmessung

Im weiteren Verlauf des Sarkopenie-Screenings ließ sich feststellen, dass 90% der NME-Probanden eine erniedrigte Handkraft aufgewiesen haben und sich somit für die apparative Diagnostik der Bestimmung der Muskelmasse mittels

DXA oder BIA qualifiziert hätten. Im Vergleich zu den größtenteils pathologischen Testergebnissen wiesen in der NEUSARC-Kohorte lediglich 20 der 42 (47,6%) Teilnehmer eine erniedrigte Handkraft und somit zumindest eine Prä Sarkopenie auf. Mehr noch wiesen Teilnehmer innerhalb der NME-Kohorte signifikant häufiger eine erniedrigte Handkraft auf als Probanden der NEUSARC-Kohorte ($p=0,021$), obwohl die Prävalenz der erniedrigten Handkraft in der NEUSARC-Gruppe höher ausgefallen war, als in der Literatur mit 26,3% für Frauen bzw. 28% für Männer in der Allgemeinbevölkerung angegeben (102). Diese höhere Prävalenz kann man am ehesten der Vorselektion von Patienten im Rahmen der NEUSARC-Studie zuschreiben, da nur Patienten mit erlittener Hüftfraktur in die Studie miteingeschlossen wurden. Hüftnahe Frakturen gelten neben Wirbelkörper- und Humerusfrakturen sowie Frakturen des distalen Radius zu den osteoporose-definierenden Frakturen. Ein Zusammenhang von Osteoporose und Sarkopenie ist als „Osteosarkopenie“ bekannt (103). 20 – 30 % der Patienten mit Hüftfraktur leiden auch an Sarkopenie (104,105). Durch diese Vorselektion der Patienten erscheint die erhöhte Prävalenz in der Studienkohorte erklärt. Umso aussagekräftiger erscheint daher die Feststellung, dass eine reduzierte Handkraft gemäß den Grenzwerten der EWGSOP2 (6) in der Gruppe der NME-Probanden signifikant häufiger und somit **noch häufiger** auftrat, als in der NEUSARC-Kohorte. Aufgrund der überwiegend auffälligen Testergebnisse in der NME-Kohorte kann vermutet werden, dass eine als pathologisch zu wertende Handkraft bei den untersuchten NME die Regel zu sein scheint. In der weiteren statistischen Aufarbeitung konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass sich der Kraftverlust von den NME-Probanden sowohl in der Gruppe der prä Sarkopenen Teilnehmer als auch in der Gruppe der Sarkopenen Teilnehmer nicht von dem der Teilnehmer mit altersbedingter (Prä-) Sarkopenie unterschied. Angesichts dieser Ergebnisse scheint es wahrscheinlich, dass bei undiagnostizierter NME der Kraftverlust fälschlicherweise einer altersbedingten Sarkopenie zugeschrieben wird.

Wie bereits beschrieben, können sich manche der untersuchten neuromuskulären Erkrankungen mit einem (zuerst) asymmetrischen und einseitigen Befall äußern (40,92). Eine klinische Evaluation des Befallsmusters bzw. das weitere Vorgehen im Falle einer auffälligen Seitendifferenz der Handkraftmessung oder eines anderen asymmetrischen Befallsmusters wird in

den Screening-Untersuchungen gemäß EWGSOP2 nicht empfohlen (6). Die Identifikation asymmetrischer oder fokaler muskulärer Funktionseinschränkungen oder Atrophie ließe sich durch eine ausführlichere körperliche Untersuchung z.B. mittels Medical-research-council-Kraftgraden der einzelnen Muskelgruppen erreichen. Es gibt Studien, die sich bereits mit einem Sarkopenie-Assessment nach Medical-research-council-Kraftgraden befassen, jedoch hat diese Untersuchungsmethode in die Definition der EWGSOP2 noch keinen Einzug gefunden (106).

Valide Messergebnisse jedoch sind bei beiden Testverfahren - sowohl bei der oben genannten Kraftgradbestimmung als auch bei der Handkraftbestimmung mittels hydraulischem Handkraftmesser - von der Mitarbeit des Probanden abhängig. Der Patient selbst kann so z.B. durch unzureichende Mitarbeit bei den Untersuchungen eine mögliche Fehlerquelle und einen limitierenden Faktor der Anwendbarkeit darstellen. Die ausführlichere Untersuchung mittels Medical-research-council-Graden inklusive neurologischer Testungen und somit die Gewinnung valider Testergebnisse bedarf zudem eines geschulten Untersuchers. Nichtsdestotrotz könnten durch eine Erweiterung der üblichen Routinediagnostik mittels der beschriebenen Technik differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden. Mittels der hydraulischen Handkraftmessung scheinen diese Überlegungen (wenn überhaupt) nur bei großer Seitendifferenz möglich zu sein, was eine Erweiterung des bisherigen Algorithmus unabdingbar macht.

5.1.3. Bestimmung des ASMI

Während in der Studienpopulation der NEUSARC-Kohorte 7 von 42 Probanden einen erniedrigten ASMI aufwiesen (16,6%), unterschritten 4 von 10 NME-Studienteilnehmer den geschlechterspezifischen Grenzwert (40%). Unter den 4 Probanden waren 2 Männer (ALS, PROMM) und 2 Frauen (sIBM). Bei der Bestimmung der Muskelmasse mittels BIA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Kohortenvergleich sowohl in der Gruppe prä-sarkopener als auch sarkopener Probanden. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass sich im direkten Vergleich des Sarkopenie-Status innerhalb der NME-Kohorte sarkopene Teilnehmer im Vergleich zu prä-sarkopenen Probanden zwar einen niedrigeren ASMI zeigten, dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant

war ($p=0,063$). Es ist anzunehmen, dass dies auf die kleine Teilnehmeranzahl zurückzuführen ist.

Nichtsdestotrotz kann aufgrund der fehlenden Unterschiede im Kohortenvergleich festgehalten werden, dass differentialdiagnostische Überlegungen durch die Muskelmassenbestimmung mittels BIA ebenfalls nicht möglich zu sein scheinen, weder in der Gruppe der prä-sarkopenen Probanden noch in der Gruppe sarkopener Studienteilnehmern. Bei einer Bestimmung der Muskelmasse mittels DXA könnten theoretisch die Extremitäten und somit die Extremitäten-Muskulatur gesondert betrachtet werden (107,108). Es ist nicht auszuschließen, dass gerade fokale Muskelatrophien oder ein nicht generalisierter Befall der oberen/unteren Extremitäten im Falle der NME-Probanden in einer DXA-Messung zur Darstellung kommen würde. Die Detektion asymmetrischer oder fokaler Atrophien mittels bildgebender Verfahren - DXA oder Magnetresonanztomographie - erscheint durch das Prinzip der Untersuchungen grundsätzlich möglich und im Grunde genommen ebenso durch die Untersuchung einzelner Körperregionen mittels BIA. Mithilfe der sog. elektrischen Impedanz-Myographie - quasi einer BIA einzelner Muskeln - ist eine gesonderte elektrophysiologische Untersuchung und so im weiteren Sinne eine elektrische Biopsie sogar kleinster Muskelgruppen möglich (109). Es gibt bereits Untersuchungen der in dieser Messung altersbedingt auftretenden Veränderungen am Muskel (110). Im Falle der ALS gibt es Bemühungen, die Progression der Erkrankung mittels elektrischer Impedanz-Myographie zu untersuchen sowie sie zur Differenzierung von myopathischen – und neuropathischen Veränderungen einzusetzen (111,112). Unabhängig von der gerade genannten Technik fehlt es jedoch ganz grundlegend an Studien, Handlungsempfehlungen seitens der EWGSOP2 zur Detektion solcher für Sarkopenie untypischer Befallsmuster sowie letztendlich Grenzwerten sowohl für geriatrische Patienten mit Sarkopenie, als auch neuromuskulär Erkrankte. Insofern kann aus den gewonnenen Daten keine Erweiterung der aktuell empfohlenen zur ASMI-Bestimmung eingesetzten Diagnostik abgeleitet werden.

Dass jedoch ein niedrigerer ASMI mit einer höheren Mortalität assoziiert ist, bspw. bei malignen Erkrankungen oder bei Leberzirrhose, konnte bereits in verschiedenen Studienpopulationen gezeigt werden (107,113). Auch bei ALS ist ein Zusammenhang mit dem Verlust von Muskelmasse und einer schlechteren

Prognose beschrieben (114). Im Falle von sIBM führt Kachexie - definiert als schwerer Verlust von Muskelmasse und Gewicht - häufiger zum Tod als in der Normalbevölkerung (115). Diesem Verlust von Muskelmasse vorzubeugen, könnte also bei den untersuchten Erkrankungen einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose haben. So wie jedoch im Rahmen des Sarkopenie-Screenings keine klare Empfehlung zum Ausschluss der untersuchten Differentialdiagnosen besteht, kommt es vice versa bei den neuromuskulär erkrankten Patienten ebenfalls nicht regelhaft zu einer Evaluation des Sarkopenie-Status und Bestimmung des ASMI. Da jedoch eine erniedrigte Muskelmasse sowie ein erniedrigter BMI mit einer generell erhöhten Mortalität einhergeht, kann diskutiert werden, ob in Zukunft auch neurologische Untersuchungen neuromuskulär Erkrankter regelhaft eine Bestimmung des Sarkopenie-Status beinhalten sollten (116–118). Darüber hinaus könnte ein positiver Sarkopenie-Status (egal ob prä-sarkopen oder sarkopen) ebenfalls bei neuromuskulär erkrankten Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein, wie es auch bei Patienten ohne neuromuskuläre Erkrankung beschrieben ist (8,17). Hieraus könnten sich dann direkte therapeutische Konsequenzen ableiten, um dem Muskelmassenverlust vorzubeugen. Eine interdisziplinäre Betreuung des geriatrischen, neuromuskulär Erkrankten durch Neurologen, Geriater und Therapeuten erscheint aufgrund der Komplexität dieser Fälle generell ein sinnvoller Ansatz zu sein.

5.1.5. MNA-Fragebogen

Mit einem durchschnittlichen Testergebnis von 10,3 Punkten bei prä-sarkopenen NEUSARC-Teilnehmern und 12,6 Punkten bei prä-sarkopenen NME-Probanden scheint Malnutrition oder das Risiko einer Malnutrition eher eine noch untergeordnete Rolle bei der Entwicklung einer reduzierten Handkraft zu spielen, da sich die Ergebnisse in der NEUSARC-Kohorte nicht signifikant von denen „gesunder“ Studienteilnehmer unterscheiden. Anders jedoch sieht es bei den Patienten mit manifester Sarkopenie im Vergleich zu den übrigen Teilnehmern der gleichen Studiensubpopulation aus. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen sarkopenen und prä-sarkopenen/gesunden Teilnehmern sowohl in der NEUSARC-Kohorte als auch in der NME-Kohorte. Die sarkopenen Teilnehmer hatten signifikant niedrigere Punktwerte im MNA-Fragebogen als die übrigen Teilnehmer. Dies gibt Hinweise darauf, dass Malnutrition oder das Risiko einer Malnutrition auf die Entwicklung eines sarkopenen Phänotyps im Sinne

eines reduzierten ASMI auch bei neuromuskulär erkrankten Patienten einen Einfluss zu haben scheint, auch wenn diese im Durchschnitt höhere Punktescores im MNA-Fragebogen erzielten, als Teilnehmer mit „Alterssarkopenie“ (ohne NME). Malnutrition könnte beim Verlust von appendikulärer Muskelmasse bei NME und der Entwicklung einer Sarkopenie eine entscheidende Rolle spielen, z.B. aufgrund einer Dysphagie, wie sie als mögliche Begleiterkrankung bei allen hier untersuchten NME beschrieben ist (40,57,85,119). Im Falle der sIBM ist Kachexie – unter anderem auch aufgrund einer Malnutrition bei Dysphagie - eine häufige Todesursache (115). Bei einer Alterssarkopenie ist ein Benefit von 1-Leucin reicher Ernährung bzw. die Supplementierung von hochkalorischer 1-Leucin-haltiger Nahrung beschrieben, in Performance-Tests schnitten die Patienten mit 1-Leucin-Supplement in einer Placebo kontrollierten Studie besser ab, als die Kontrollgruppe (16). Auch eine Supplementierung von Vitamin D zeigte bei Patienten mit eingeschränkter muskulärer Funktion positive Effekte (14). Man kann vermuten, dass unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung die Supplementierung auch einen ähnlichen Effekt bei neuromuskulär erkrankten Patienten haben könnte, jedoch ist dies für diese Patientengruppe bisher nicht durch Studien untersucht. Im Falle von ALS jedoch konnte bereits gezeigt werden, dass die Substitution von hochkalorischer Nahrung die Lebenserwartung verlängern kann und darüber hinaus die muskuläre Funktion verbessert (114).

Ein ergänzendes Screening auf beginnende oder manifeste Mangelernährung während des Sarkopenie-Screenings erscheint in Zusammenschau der Ergebnisse generell sinnvoll, um möglicherweise behandelbare Ursachen zu erkennen und so einer Mangelernährung vorzubeugen. Eine Mitbetreuung durch Ernährungsberater bei Mangelernährung oder Logopäden bei Dysphagie könnte begonnen und so ggf. die Progression des Muskelmassenverlustes verzögert werden. Dies lässt sich prinzipiell auch auf diejenigen Patienten anwenden, bei denen eine NME als Grunderkrankung die Ursache einer Sarkopenie darstellt. Aufgrund des beschriebenen Zusammenhanges einer erniedrigten Muskelmasse bzw. eines erniedrigten BMIs mit einer erhöhten Mortalität könnte dies einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome der hier untersuchten neuromuskulären Erkrankungen haben (114–118) und bietet neue

therapeutische Ansatzpunkte bei bisher sehr eingeschränkten Therapiemöglichkeiten.

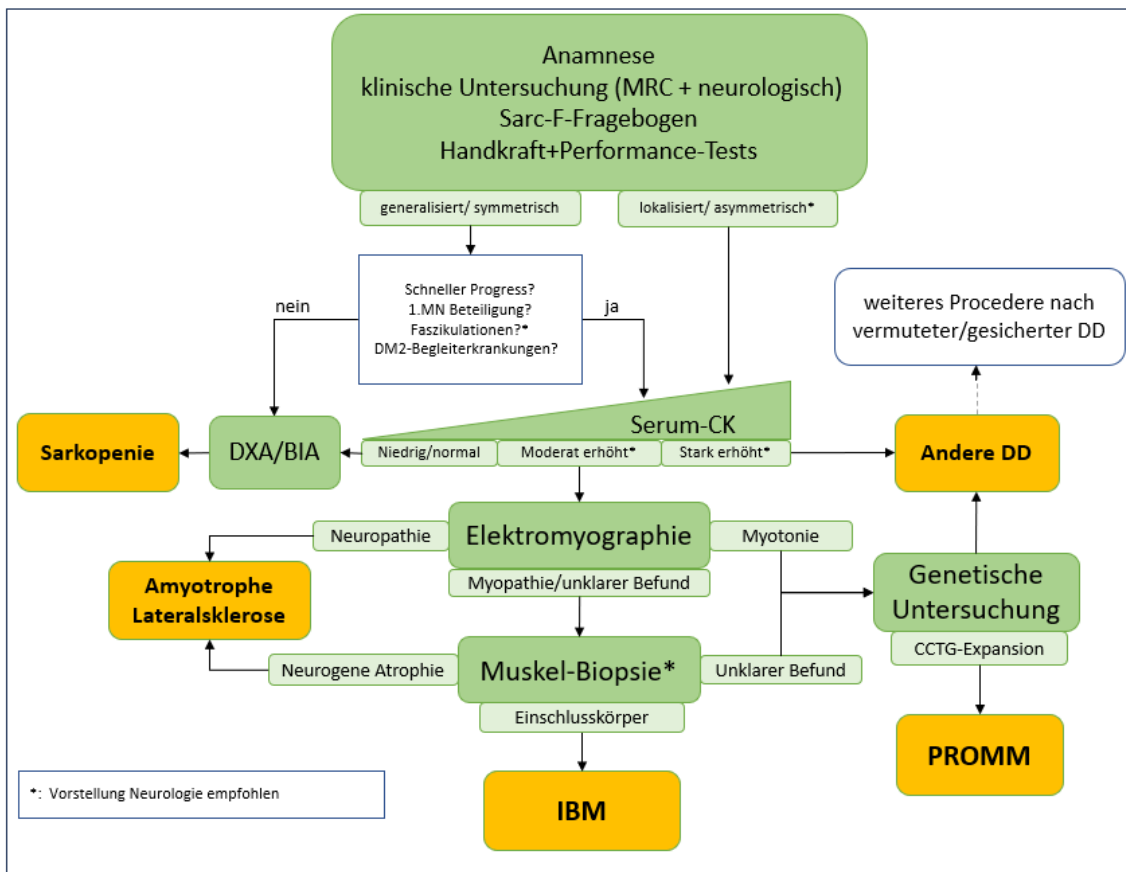
5.2. Frage 2: Differenzierung und zusätzliche Diagnostik

5.2.1. Erweiterter diagnostischer Algorithmus

Die bisherige Sarkopenie-Diagnostik ist schnell verfügbar, nicht invasiv, kostengünstig und erklärt im Falle eines positiven Screening-Ergebnisses eine bestehende Muskelschwäche oder muskuläre Funktionseinschränkung bei geriatrischen Patienten meist ausreichend. Die gewonnenen Daten konnten jedoch zeigen, dass sich geriatrische Patienten mit den hier untersuchten NMEs mit Symptomen ähnlich denen der Sarkopenie präsentieren können und in einem Sarkopenie-Screening auch als „(prä-)sarkopen“ klassifiziert werden. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen gemäß den EWGSOP2 Empfehlungen zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsentitäten. Somit war eine Unterscheidung der ursächlichen Erkrankung durch die hier verwendete Methodik nicht möglich.

Aktuell fehlen klare Empfehlungen zu weiteren diagnostischen Schritten zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Anhand der gewonnenen Daten konnte eine Handlungsempfehlung ausgearbeitet werden, bei der das Sarkopenie-Screening im Falle einer vermuteten Differentialdiagnose zunächst um wenig invasive und kostengünstige Untersuchungsmethoden erweitert wird. In Abb. 7 wird das mögliche Vorgehen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen im Sinne eines erweiterten diagnostischen Algorithmus vorgestellt.

Abb.7: Mögliches Prozedere zur Sarkopenie-Differentialdiagnostik



Gemäß der erarbeiteten Handlungsempfehlung zur Differentialdiagnostik sollte zu Beginn der regulären Sarkopenie-Diagnostik eine ausführliche Anamneseerhebung mit Evaluierung der Krankheitsprogression sowie weiterhin eine Testung mittels SARC-F stehen. Dies kann helfen schnell progressive Verläufe, die gegen eine altersbedingte Sarkopenie sprechen, zu erkennen. Darüber hinaus wird neben der Sarkopenie-Diagnostik eine ausführliche körperliche Untersuchung inklusive neurologisch-muskulärer Testung der Hirnnerven und Muskel-Reflexe sowie eine Bestimmung der Kraftgrade nach Medical-research-council der oberen und unteren Extremitäten empfohlen. Dies kann Hinweise auf einen möglichen Befall eines ersten MNs geben, wie er häufig bei der ALS zu finden ist. Bei Auffälligkeiten im Sinne eines nicht-generalisierten oder asymmetrischen Befalles oder bei einer Beteiligung des ersten MNs kann so die Indikation zur weiteren (ggfs. invasiven) Diagnostik gestellt werden oder im Zweifel die konsiliarische Vorstellung des Patienten in der Neurologie erfolgen.

Sollten alle oben genannten Untersuchungen die Verdachtsdiagnose einer Differentialdiagnose erhärten, sollte zunächst eine Messung der Serum-CK

Spiegel durchgeführt werden. Eine Bestimmung der Serum-CK erscheint als erster invasiver Untersuchungsschritt sinnvoll, um erste differentialdiagnostische Überlegungen anstellen zu können, da die hier untersuchten neuromuskulären Erkrankungen alle eine mehr oder weniger häufig vorkommende CK-Erhöhung aufweisen, während bei Sarkopenie die CK tendenziell erniedrigt zu sein scheint (14,22,48,62). Sollten sich (auch in mehrfachen Messungen) erhöhte Serum-Werte zeigen, die nicht anderweitig erklärt werden können, sollte spätestens an diesem Punkt die konsiliarische Vorstellung des Patienten in der Fachabteilung für Neurologie (falls möglich mit Spezialisierung für neuromuskulären Erkrankungen) veranlasst werden.

Die erweiterte Diagnostik mittels EMG kann sich der CK-Messung anschließen. Diese Untersuchung kann den Verdacht auf eine MNE zusätzlich erhärten, indem Myotonie oder Faszikulation detektiert werden bzw. sich neuropathische und/oder myopathische Muster in den abgeleiteten Potentialen finden lassen.

Für den Fall einer weiterhin unklaren Diagnose empfiehlt sich als nächster Schritt die Entnahme einer Muskelbiopsie an einem befallenen Muskel. Mithilfe der Biopsie kann meist die Diagnose einer sIBM gestellt oder verworfen werden. Ebenfalls können sich Hinweise auf eine PROMM oder andere muskuläre oder neurologische (möglicherweise behandelbare) Erkrankungen finden lassen. Die detaillierten Ergebnisse der in der Studie durchgeführten histopathologischen Untersuchungen werden im nächsten Kapitel vergleichend vorgestellt.

Als abschließende diagnostische Maßnahmen sollten aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit genetische Untersuchungen, wie sie zur Sicherung der Diagnose einer PROMM notwendig sind, veranlasst werden. Spätestens an dieser Stelle ist vorab die Verlegung oder Vorstellung des Patienten in ein für neuromuskuläre Erkrankungen spezialisiertes Zentrum angeraten, letztendlich auch für die Indikationsstellung der genetischen Testung. Sollte man sich zu diesem diagnostischen Schritt entschließen, ist anzumerken, dass genetische Untersuchungen dem Genetikschutzgesetz unterliegen. In Deutschland muss in der Regel eine rechtswirksame Einwilligung in Schriftform vorliegen und die Untersuchungen dürfen nur von ärztlichem Personal durchgeführt werden.

Hier soll betont werden, dass jeder Patient (und auch dessen Angehörige) das Recht auf „Nichtwissen“ hat. Eine ausführliche Aufklärung über die möglichen therapeutischen, psychologischen und sozialen Konsequenzen ist - soweit diese Konsequenzen absehbar sind – unerlässlich.

5.2.2. Muskelbiopsie als diagnostische Ergänzung

Grundsätzlich lassen sich in einer Muskelbiopsie histopathologisch bei einer Vielzahl von NMEs ein myopathisches und ein neurogenes Muster mit neurogener Atrophie feststellen (94). Bei einem myopathischen Muster - zu finden u.a. bei inflammatorischen Myopathien wie der sIBM - treten sowohl atrophierte als auch hypertrophierte Muskelfasern unterschiedlicher Größe auf (120). Bei einem neurogenen Muster - zu finden u.a. bei ALS - stellen sich die Muskelfasern vor allem in der frühen Phase der Erkrankung mit einem Verlust ihrer typischen polygonalen Struktur und einer Atrophie beider Fasertypen dar (37). Diese Veränderungen an der Struktur, also abnormal geformte atrophe Fasern, welche ein netzartiges Muster bildeten, ließen sich in der Aufarbeitung der Muskelbiopsie bei den ALS-Probanden nachweisen. Im Gegensatz zu den rundlich wirkenden, atrophen Fasern des myopathischen Musters sind diese bei einem neurogenen Muster eher scharfwinklig (37,120). Auch diese Zeichen einer neurogenen Atrophie fanden sich in der histopathologischen Aufarbeitung der ALS-Muskelprobe. So klar die Unterteilung in ein neurogenes und myopathisches Muster auch erscheinen mag, ist es nicht ungewöhnlich, dass in einer Muskelbiopsie beide dieser unterschiedlichen Pathologien auch parallel auftreten (94). Denn auch Myopathien führen häufig genau wie manche Neuropathien im späteren Krankheitsverlauf zu einer Denervierung des Muskels und zeigen deshalb häufig zusätzlich zum myopathischen - auch ein neurogenes Muster (22,94,121). So erscheint es nicht verwunderlich, dass „Neurogene Atrophie“ die häufigste vom Pathologen beschriebene Diagnose eines erkrankten Muskels darstellt (37), diese Diagnose jedoch nur begrenzt Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Erkrankung zulässt.

Bei der Untersuchung der Muskelfasertypen ließ sich im Unterschied zum Strukturverlust und der Atrophie beider Fasertypen bei ALS in den

Muskelbiopsien der NEUSARC-Kohorte vornehmlich eine Verminderung der Typ II Muskelfasern nachweisen (88). Trotz des festgestellten Unterschiedes gilt es bei diesem Unterscheidungskriterium im Allgemeinen zu bedenken, dass sich im Falle der ALS ebenfalls häufig gruppiert auftretende, teiltrophe Typ II Muskelfasern zeigen, die sich gerade im Atrophie- und Schrumpfungsprozess befinden (37). Grundsätzlich wird dieses Phänomen dem Kompensationsmechanismus des „Nerval Sproutings“ bei muskulärer Denervierung – wie in Kapitel 1.3.4. erwähnt – zugeschrieben (17). Im Falle der ALS ist dieser kurzfristig wirksame Kompensationsmechanismus der Muskel-Denervierung bekannt (38). Mithilfe elektromyographischer Messungen konnten in anderen Studien und anderen Teilen der NEUSARC-Studie neurogene Veränderungen und Prozesse aufgezeigt werden, die auch bei Sarkopenie Hinweise auf den Prozess der Denervation und kompensatorischen Hypertrophie zur Reinnervation von Muskelfasern geben konnten (88,89,122). Der Verlust von motorischen Einheiten bei sarkopenen Patienten wurde dabei erstmals von **Drey et al.** beschrieben (122). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass die Denervierung im Falle einer ALS ausgeprägter zu sein scheint (122). Dies deckt sich mit den histologischen Beobachtungen, dass im Falle einer langsamen, chronisch verlaufenden Denervierung (im Gegensatz zur rasch progredienten Denervierung bei ALS) sich auch eine größere Anzahl hypertropher Fasern (verursacht durch die kompensatorische Reinnervation) finden lassen (37). Die genauen Mechanismen des Kompensationsmechanismus sind dabei weitgehend unbekannt. Trotz dieser teils bestehenden Überschneidungen in der histopathologischen Begutachtung lässt der Vergleich der Muskelbiopsien von ALS- und Alterssarkopenie-Probanden den Rückschluss zu, dass eine histopathologische Unterscheidung dieser beiden Erkrankung herausfordernd, aber möglich ist. Die Erfahrung des begutachtenden Pathologen sowie eine sorgfältige Biopsieentnahme könnte hier einen entscheidenden Unterschied bei der Qualität der Proben und deren Beurteilung ausmachen. Oberflächliche elektromyographische Untersuchungen scheinen anhand der Studienergebnisse von **Drey et al.** (122) eine weniger invasive und weniger untersucherabhängige Alternative zur Unterscheidung von ALS und Alterssarkopenie darzustellen. Ob sich diese Methodik jedoch auch zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen wie sIBM oder PROMM eignet, ist unbekannt.

Die Unterscheidung der Alterssarkopenie von den Diagnosen sIBM und PROMM mittels Muskelbiopsie hingegen stellt eine geringere Herausforderung dar. Im Falle der sIBM-Probanden ließen sich neben dem „Kardinalzeichen“ der Muskelatrophie und Fasergruppierung rimmed vacuols (Einschlusskörperchen) nachweisen. Neben den gefundenen Veränderungen kann sich die Muskelbiopsie bei sIBM, wie bereits in Tabelle 6 erwähnt, darüber hinaus mit Zeichen der Entzündung, eosinophilen Einschlüssen im Zytoplasma und (nur elektronenmikroskopisch erkennbaren) Einschlüssen intranukleärer Tubulofilamente präsentieren (92,123). Diese für die sIBM pathognomonische Einschlusskörperchen ließen sich nicht in den Begutachteten Muskelbiopsien der NEUSARC-Studienteilnehmer nachweisen (88,89), wobei erwähnt werden muss, dass elektronenmikroskopische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

Bei der Begutachtung der Muskelbiopsie der PROMM-Probanden fand sich das Phänomen der Kernvermehrung als Zeichen eines älteren bzw. länger bestehenden Muskelschadens. Während sich bei DM1 sowie bei PROMM eine Kernvermehrung finden lässt, kann anhand des Atrophiemusters von Typ I und Typ II Fasern eine Unterscheidung beider Erkrankungen gelingen (67). Kernvermehrung jedoch findet sich nicht nur bei der myotonen Dystrophie Typ1 und PROMM, sondern tritt bei einer Vielzahl unterschiedlicher Myopathien auf (123). Oft erfolgt die endgültige Entscheidung zur Durchführung einer genetischen Testung daher nur in Zusammenschau der klinischen und histopathologischen Befunde. Im Falle der Gewebeproben der NEUSARC-Kohorte ließ sich jedoch mikroskopisch keine Kernvermehrung in den untersuchten Gefrierschnitten nachweisen (88,89).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Unterscheidung der verschiedenen zu Grunde liegenden Erkrankungen anhand einer Muskelbiopsie möglich zu sein scheint (besonders im Falle der Differentialdiagnose sIBM). Gerade bei unklarem Krankheitsbild oder Zweifeln an der Diagnose einer Alterssarkopenie aufgrund des Befallsmuster oder Komorbiditäten stellt eine Muskelbiopsie eine wertvolle Erweiterung der bisherigen Diagnostik dar. In einer Studie von **Lugano et. al.** (124) sind Muskelbiopsien von älteren Patienten untersucht worden, deren initiale Vorstellungsgründe in den meisten Fällen eine Muskelschwäche oder eine unklare Serum CK-Erhöhung war. Retrospektiv konnte durch Wiederaufarbeitung der gewonnenen Muskelproben die Diagnosen

unterschiedlicher Gefäßerkrankungen und auch behandelbarer Myopathien gestellt werden (124). Die Komplikationsrate nach Muskelbiopsie lag innerhalb dieser Studie dabei im einstelligen Prozentbereich (124). Trotz dieses niedrigen Risikos sollten bei Erwägung einer Muskelbiopsie zur Differentialdiagnostik die Risiken und die Invasivität bedacht werden. Schmerzen und Infektionen nach Entnahme stellen dabei nur zwei mögliche Komplikationen dar. Gerade aufgrund des höheren Alters bei geriatrischen Patienten sowie im Falle bestimmter bestehender Komorbiditäten kann eine verzögerte oder ausbleibende Wundheilung die Folge sein (125), sodass zu dem Schluss gekommen werden muss, dass die Indikation zur Muskelbiopsie im Allgemeinen streng zu stellen ist und ggf. erst nach konsiliarischer Vorstellung des Patienten in der Neurologie gestellt werden sollte.

6. Diskussion der Methodik und Limitationen

Da es sich bei dieser Studie um eine Querschnittsstudie handelt, können die Ergebnisse lediglich Zusammenhänge, aber keine Kausalitäten belegen. Einen limitierenden Faktor für die Aussagekraft dieser Studie stellt unter anderem die kleine Anzahl der Studienteilnehmer beider Kohorten dar (NEUSARC: n= 42; NME: n = 10). Aufgrund der generellen Seltenheit der untersuchten neuromuskulären Erkrankungen sowie des Einschlusses von Probanden ab 65 Jahren gestaltete sich die Rekrutierung schwierig.

Alle Studienteilnehmer der NEUSARC-Studie erlitten nach Sturz eine Femurfraktur. Durch die Notwendigkeit der operativen Versorgung und der anatomischen Nähe zur Fraktur konnte die Biopsie-Entnahme des „Musculus vastus lateralis“ mit der Frakturversorgung kombiniert werden. Bei den NME-Probanden waren im Rahmen der Routine-Diagnostik bereits Biopsien meist aus dem „Musculus biceps brachii“ entnommen worden. Zwischen den Kohorten konnten daher aufgrund der Unterschiedlichkeit der Proben quantitative Vergleiche – z.B. des Faserdurchmessers – nicht valide durchgeführt werden. Nichtsdestotrotz fanden sich bei der histopathologischen Begutachtung der Proben bei Studienteilnehmern ohne bisher diagnostizierte neuromuskuläre Erkrankung keine der für die jeweilige NME beschriebenen Veränderungen. Eine Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsentitäten durch histopathologische Begutachtung war somit möglich und der Nutzen einer Muskelbiopsie als sinnvolle Erweiterung zur Differentialdiagnostik konnte dargelegt werden. Das Studienziel konnte somit dennoch erreicht werden. Auf eine zusätzliche offene Entnahme von Muskelgewebe aus dem „M. vastus lateralis“ bei neuromuskulär erkrankten Studienteilnehmern konnte daher verzichtet werden.

Durch den Einschluss von Teilnehmern mit kürzlich erlittener Fraktur wurden die Studienteilnehmer der NEUSARC-Studie vorselektiert. Hier muss zum einen erwähnt werden, dass sich eben durch diese Vorselektion die Ergebnisse nicht auf ein nicht-selektiertes, geriatrisches Patientengut übertragen lassen. Zum anderen konnten bei den NEUSARC-Teilnehmern aufgrund der kürzlich erfolgten operativen Versorgung der Fraktur keine vertrauenswürdigen Messungen der Ganggeschwindigkeit bzw. des „Chair-Rise-Tests“ erhoben werden. Aus diesem Grund wurde auf die Durchführung von physischen Performance-Tests in beiden

Kohorten verzichtet. Es ist nicht auszuschließen, dass die Performance-Tests eine weitere Differenzierung einer neuromuskulären Erkrankung als Ursache der Sarkopenie zulassen würden und eine Änderung der Methodik zur differentialdiagnostischen Abklärung nach sich ziehen würden. Die Diagnostik mittels Handkraftmessung zur Selektion (prä-)sarkopener Patienten nimmt im klinischen Alltag dennoch einen sehr hohen Stellenwert ein und führt bei auffälligem Testergebnis meist zu einer Fortführung der Sarkopenie-Diagnostik. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die hier als „nicht-sarkopen“ klassifizierten Probanden sich durch einen auffälligen „Chair-Rise-Test“ ebenfalls für eine weiterführende Sarkopenie-Diagnostik qualifiziert hätten.

Leider war zudem aufgrund der kürzlich durchgeführten operativen Versorgung keine valide Messung der Serum-CK möglich, da falsch hohe CK-Werte perioperativ, durch den Sturz oder auch ein vorangegangenes Liegetrauma nicht auszuschließen waren. Dennoch konnte der Nutzen der CK-Bestimmung zur CK-Bestimmung in dieser Arbeit dargelegt werden, schon allein zum formellen Ausschluss einer sIBM.

Auch innerhalb der NME-Kohorte kam es durch den Einschluss lediglich „geriatrischer“ Probanden ab einem Alter von 65 Jahren zu einer Vorselektion. Wie bereits erwähnt handelt es sich zwar um die häufigsten Erkrankungen „ihrer Art“ in einem höheren Lebens- bzw. im Erwachsenenalter, jedoch muss bedacht werden, dass diese Erkrankungen trotz allem selten sind. Die hieraus resultierenden niedrigen Fallzahlen ließen weiterführende statistische Auswertungen nicht zu. Ebenso ist zu erwähnen, dass das Screening nach Diagnosestellung und somit teils jahrelanger Krankheitsprogression durchgeführt wurde. Es können daher keine Aussagen getroffen werden, ob die Untersuchungsergebnisse in frühen Stadien der untersuchten neuromuskulären Erkrankungen reproduzierbar wären. Durch die teils große diagnostische Lücke und den mitunter seit Jahren bestehenden Krankheitsverlauf bleibt zudem unklar, inwieweit das Testergebnis von der Erkrankungsdauer der zugrundeliegenden NME beeinflusst wird. Man kann annehmen, da es sich bei den untersuchten NME um fortschreitende Erkrankungen handelt, sich mit Progression der Grunderkrankung auch eine zunehmende Funktionseinschränkung sowie ein zunehmender Kraftverlust zeigen würde. Dies hätte wahrscheinlich eine „Zunahme“ des Sarkopenie-Status im Sinne einer Verschlechterung der

Handkraft, Verminderung des ASMI sowie ggf. Zunahme des SARC-F Punktescores zur Folge. Letztendlich kann aber keine Aussage getroffen werden, ab welcher Erkrankungsdauer sich Patienten mit der jeweiligen NME mit einem positiven Sarkopenie-Status im Assessment präsentieren würden. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass durch die teils enormen diagnostischen Lücken der Erkrankungen PROMM und sIBM eine Erstvorstellung eines Patienten in einem geriatrischen Setting mit bisher undiagnostizierter NME, lang bestehender Krankheitsaktivität und einem positiven Sarkopenie-Status durchaus möglich sein kann. Darüber hinaus wurde das Studienziel erreicht und es konnte dargestellt werden, dass keine Differenzierung der Krankheitsentität durch die empfohlene Sarkopenie-Diagnostik möglich ist.

Bei der apparativen Diagnostik wurde bereits erwähnt, dass die Messung der Muskelmasse mit Dual Energy X-ray absorptiometrie (DXA), bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erfolgen kann. Die Messungen mittels der beiden letzteren Techniken stellen streng genommen den Goldstandard in wissenschaftlichen Analysen dar, jedoch gibt es bisher keine eindeutig Sarkopenie-definierenden Referenzwerte (74). Neben den höheren Untersuchungskosten sprechen zudem ein erhöhter personeller Aufwand, die Untersuchungsdauer, die Strahlenbelastung und die teils mangelnde Verfügbarkeit gegen eine flächendeckende Sarkopenie-Diagnostik mittels dieser Untersuchungsmethoden. Ein alternatives Verfahren mit geringerem zeitlichem und monetärem Aufwand sowie verminderter Strahlenbelastung stellt die Messung mittels DXA dar, die EWGSOP2 empfiehlt sogar für den klinischen Alltag eine Bestimmung der Skelettmuskelmasse mittels DXA oder BIA (74). Im Rahmen dieser Studie wurde die Bestimmung allerdings mittels BIA durchgeführt, bei der es sich um eine kostengünstige, portable und einfach zu bedienende Alternative zur Muskelmassenbestimmung mittels DXA handelt. Es wurde sich bewusst für diese Art der Messmethodik entschieden, da die Untersuchung postoperativ bei schwer zu mobilisierenden Patienten am Krankenbett, ohne zusätzliche Strahlenbelastung sowie nahezu ohne Mitarbeit des Patienten durchgeführt werden kann. Fehlerquellen wurden minimiert, indem die Messung an der nicht operierten Seite einige Tage nach der Operation durchgeführt wurde.

Eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch Osteosynthesematerial ist nicht beschrieben (82). Gemäß Empfehlung der EWGSOP2 wurde für die Berechnung der appendikulären Muskelmasse die Gleichung nach **Sergi et al.** (83) verwendet (6,83). Diese ist für die Muskelmassenbestimmung älteren europäischer Populationen validiert und war somit bei den Studienteilnehmern ideal anwendbar (83,126).

Bei der Frage nach der klinischen Relevanz dieser Studie muss erwähnt werden, dass bislang weder für Sarkopenie noch für die neuromuskulären Erkrankungen sIBM, PROMM oder ALS kurative Therapien existieren. Beinahe bei allen diesen Erkrankungen steht eine symptomatische Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund. Es gibt zwar gerade bei Repeat-Erkrankungen wie PROMM bzw. DM1 Ansätze bzgl. der Therapie auf molekulargenetischer Ebene (127–129). Wann diese Therapien zur Verfügung stehen, ist jedoch unklar. Aus diesem Grund sind die therapeutischen Optionen bei allen untersuchten Erkrankungen limitiert und ein Ausschluss bzw. eine gesicherte NME führt (wenn überhaupt) nur zu einer geringfügigen Änderung des medikamentösen Therapieregimes. Eine klinische Relevanz lässt sich dennoch ableiten, da gerade bei Patienten mit NME oftmals mit einer Verminderung des Leidensdrucks zu rechnen ist, wenn bei großer diagnostischer Lücke und langjährig bestehender Krankheit endlich eine finale Diagnose gestellt werden kann. Darüber hinaus gibt es zwischen den einzelnen Erkrankungen erhebliche Unterschiede in der Krankheitsprogression und Lebenserwartung der Betroffenen. Eine frühzeitige Diagnosestellung kann Versorgungslücken auch im häuslichen Umfeld vorbeugen und schafft Zeit, Betroffenen auch mit Progression der Grunderkrankung ausreichend supportive Maßnahmen zur Verfügung zu stellen.

Danksagungen

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michael Drey für die Entwicklung dieses interessanten Dissertationsthemas sowie seine hervorragende Betreuung, sowohl vor als auch während meiner ärztlichen Tätigkeit am Klinikum der LMU.

Meiner Mitbetreuerin Frau Dr. med. Uta Ferrari möchte ich an dieser Stelle ebenfalls für die Betreuung und Entwicklung meines Themas danken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Benedikt Schoser für seine fachliche Betreuung, die Bereitstellung und Beurteilung der Muskelbiopsien sowie die exzellente Zusammenarbeit mit dem Friedrich-Baur-Institut bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer.

Daneben gilt mein Dank Herrn PD. Dr. med. Carl Neuerburg und Herrn Dr. med. Stefan Mehaffey der Klinik für Unfallchirurgie und Alterstraumatologie für die Entnahme der weiteren Biopsien sowie für die Rekrutierung der Studienteilnehmer der NEUSARC-Studie.

Ebenso möchte ich den Doktoranden Stefanie Jarmusch, Lisa Baber und den übrigen Mitarbeitern der Abteilungen für die Zusammenarbeit im Projekt NEUSARC danken. Zusammen danken wir allen Probanden für ihre Teilnahme.

Besonders möchte ich meinen Eltern danken, die mich immer ermutigt und unterstützt haben, damit ich meinen Traum verwirklichen konnte. Meiner Frau und meiner Tochter danke von Herzen für ihre Unterstützung, Geduld und Ermutigung während meiner Zeit als Arzt.

Im Besonderen danke ich meinem Vater, dem unermüdlichen Hausarzt, der stets an mich geglaubt hat.

Ihm widme ich diese Arbeit.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Hofmeister, Fabian Alexander

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Differentialdiagnosen der Sarkopenie:
neuromuskuläre Erkrankungen bei geriatrischen Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.07.2024

Ort, Datum

Fabian Alexander Hofmeister

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Literaturverzeichnis

1. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512–4.
2. Spira D, Norman K, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R. Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49(2):94–9.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412–23.
4. Cruz-Jentoft AJ, Morley JE. Sarcopenia. *Epidemiology of muscle mass with age and definitions of sarcopenia*; JohnWiley & Sons. 2012; 1-20.
5. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Nov;24(6):623–7.
6. Cruz-Jentoft, Bahat, Bauer, et.al. Sarcopenia : revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(September 2018):16–31.
7. Phillips A, Strobl R, Vogt S, Ladwig KH, Thorand B, Grill E. Sarcopenia is associated with disability status—results from the KORA-Age study. *Osteoporos Int*. 2017;28(7):2069–79.
8. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia : An Undiagnosed Condition in Older Adults . Current Consensus Definition : Prevalence , Etiology , and Consequences . International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249–56.
9. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, van Kan GA, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(3):181–90.
10. Kim J, Lee J. The relationship of creatine kinase variability with body composition and muscle damage markers following eccentric muscle contractions. *J Exerc Nutr Biochem*. 2015;19(2):123–9.

11. Chen Z, Laurentius T, Fait Y, Müller A, Mückter E, Bollheimer LC, et al. Associations of Serum CXCL12 α and CK Levels with Skeletal Muscle Mass in Older Adults. *J Clin Med*. 2023;12(11).
12. Flahault A, Metzger M, Chassé JF, Haymann JP, Boffa JJ, Flamant M, et al. Low serum creatine kinase level predicts mortality in patients with a chronic kidney disease. *PLoS One*. 2016;11(6):1–12.
13. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):319–33.
14. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253–9.
15. Tseng BS, Marsh DR, Hamilton MT, Booth FW. Strength and aerobic training attenuate muscle wasting and improve resistance to the development of disability with aging. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(SPEC. ISSUE):113–9.
16. Mart FM, Fonfr R, Buigues C, Castillo Y, Molina P, Hoogland AJ, et al. nutrients Effects of Leucine Administration in Sarcopenia : A Randomized and Placebo-controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;1–16.
17. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889–96.
18. Catalán M, Callaghan AS, Grau JM. Autoimmunity Reviews Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):363–6.
19. Eura N, Sugie K, Kinugawa K, Nanaura H, Ohara H, Iwasa N, et al. Anti-Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A (cN1A) Positivity in Muscle is Helpful in the Diagnosis of Sporadic Inclusion Body Myositis: A Study of 35 Japanese Patients. *J Neurol Neurosci*. 2016;07(05):1–5.
20. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: Advancements in diagnosis,

- pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):632–8.
21. Mazon M, Dimachkie M, D. and Richard J. Barohn MD. Inclusion Body Myositis. *Semin Neurol NIH Public Access Author Manuscr Publ Final Ed form as Semin Neurol* . 2013;32(3):237–45.
 22. Machado P, Miller A, Holton J, Hanna M. Sporadic Inclusion Body Myositis: An Unsolved Mystery. *Acta Reum*. 2009;34:161–82.
 23. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis - Diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(8):437–47.
 24. Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, van Engelen BGM. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol*. 2015;129(5):611–24.
 25. Molberg Ø, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(6):657–60.
 26. Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, Freitas R, Needham M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies of Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(2):127–37.
 27. Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: Variability in prevalence and phenotype and influence of the MHC. *Acta Myol*. 2009;28(2):66–71.
 28. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, Garen T, Bitter H, Stjärne J, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol*. 2015;22(4):672-e41.
 29. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1240–6.
 30. Griggs RC, Askanas V, Dimauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion Body Myositis and Myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38(5):705–13.
 31. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4

- December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2013;23(12):1044–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.08.007>
32. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 162-172
 33. Foster LA, Salajegheh MK. Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Am J Med* [Internet]. 2019;132(1):32–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.07.012>
 34. Körner S, Dengler R PS. Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2011; 2011;12 (2):124–8.
 35. Moloney EB, de Winter F, Verhaagen J. ALS as a distal axonopathy: Molecular mechanisms affecting neuromuscular junction stability in the presymptomatic stages of the disease. *Front Neurosci*. 2014;8(8 JUL):1–18.
 36. Pinto S, de Carvalho M. Health Status Perspectives in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2017;17(6):323–9.
 37. Weis J, Nikolin S, Nolte K. Neurogene Muskelatrophien und selektive Muskelfasertypenatrophien: Wegweisende Befunde in der Biopsiediagnostik neuromuskulärer Erkrankungen. *Pathologe*. 2009;30(5):379–83.
 38. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(4):248–64.
 39. Ajroud-driss S, Siddique T. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2014;6–11.
 40. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):661–70.
 41. Körner S, Dengler R PS. Diagnostik der amyotrophen Lateralsklerose. *J für Neurol Neurochir und Psychiatr*. 2011;12:124–8.
 42. Nijssen J, Comley LH, Hedlund E. Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2017;133(6):863–85.
 43. Chiò A. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic

Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology* 2013 ; 41(2) 118–130
doi101159/000351153. 2015;41(5):213–23.

44. Santos MO, Gromicho M, Pinto S, De M. Degeneration Very late-onset amyotrophic lateral sclerosis in a Portuguese cohort. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2018;0(0):1–4.
45. Brooks BR, Miller RG SM. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord.* 2000;1(5):293–9.
46. Costa J, Swash M, Carvalho M De. Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology.* 2012;69(11):1410–6.
47. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol [Internet].* 2020;131(8):1975–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
48. Tai H, Cui L, Guan Y, Liu M, Li X, Shen D, et al. Correlation of creatine kinase levels with clinical features and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol.* 2017;8(JUL):1–5.
49. Carvalho M De, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology.* 2008;119:497–503.
50. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2015;1852(4):594–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.019>
51. Mathieu J, Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: A 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(11):974–9.
52. Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, Hackman P, Baggerly KA, Angelini C, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: Higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(7):776–82.

53. Schoser B, Grimm T. Myotonic dystrophies - And their differential diagnoses. *Medizinische Genet.* 2009;21(3):381–92.
54. Peric S, Bozovic I, Nisic T, Banovic M, Vujnic M, Svabic T, et al. Body composition analysis in patients with myotonic dystrophy types 1 and 2. *Neurol Sci.* 2019;40(5):1035–40.
55. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a modifying factor influencing myotonic dystrophy type 1 phenotype severity and mortality: A nationwide multiple databases cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2016;11(2):1–12.
56. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core clinical phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Front Neurol.* 2018;9(MAY):1–9.
57. Meola G, Cardani R. Myotonic Dystrophy Type 2 : An Update on Clinical Aspects , Genetic and Pathomolecular Mechanism. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2.
58. Montagnese F, Wenninger S, Schoser B. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol.* 2017;264(12):2472–80.
59. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum LPW, Bassez G, et al. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(6):403–13.
60. Montagnese F, Mondello S, Wenninger S, Kress W, Schoser B. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol.* 2017;264(12).
61. Montagnese F, Babačić H, Eichhorn P, Schoser B. Evaluating the diagnostic utility of new line immunoassays for myositis antibodies in clinical practice: a retrospective study. *J Neurol [Internet].* 2019;266(6):1358–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09266-4>
62. Chad Heatwole, MD, MS-CI1, Nicholas Johnson, MD1, Bradley Goldberg, BS2, William Martens, BA1, and Richard Moxley III M. Laboratory Abnormalities in Patients with Myotonic Dystrophy Type 2. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1180–4.

63. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: Diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(5):599–606.
64. De Die-Smulders CEM, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJM, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998;121(8):1557–63.
65. Schoser B, Montagnese F, Bassez G, Fossati B, Gamez J, Heatwole C, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(4):343–53.
66. Schneider-Gold C, Grimm T, Kress W, Schoser B. Myotone Dystrophien. *Aktuelle Neurol*. 2010;37:348–59.
67. Schoser B. Myotonic Dystrophy Type 2. 2006 Sep 21 [Updated 2020 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
68. Webster CP, Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. Protein homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Therapeutic opportunities? *Front Mol Neurosci*. 2017;10(May):1–22.
69. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol*. 2012;32(3):237–45.
70. Tieland M, Verdijk LB, Groot LCPGM De, Loon LJC Van. Handgrip Strength Does Not Represent an Appropriate Measure to Evaluate Changes in Muscle Strength During an Exercise Intervention Program in Frail Older People. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2015, 25, 27 -36
71. Wiśniowska-Szurlej A, Ćwirlej-Sozańska A, Wołoszyn N, Sozański B, Wilmowska-Pietruszyńska A. Association between Handgrip Strength, Mobility, Leg Strength, Flexibility, and Postural Balance in Older Adults under Long-Term Care Facilities. *Biomed Res Int*. 2019 Sep 23;2019:1042834.
72. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F : a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016; 7:28–36

73. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):898–903.
74. Beaudart C, Rizzoli R, Bruyère O, Reginster J-Y, Biver E. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Arch Public Health*. 2014;72(1):45.
75. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):465–71.
76. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr*. 2003;22(6):537–43.
77. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004 Oct;23(5):1226-43.
78. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part II: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430–53.
79. Tomczak J. Körperanalysen : Die bioelektrische Impedanzanalyse BIA. *FIT Wissenschaftsmagazin*. Band 1 ALP:34–40.
80. Yu S, Powell A, Khaw K, Visvanathan R. The Performance of Five Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equations against Dual X-ray Absorptiometry in Estimating Appendicular Skeletal Muscle Mass in an Adult Australian Population. *Nutrients*. 2016;8(4):189.
81. Tarulli AW, Duggal N, Esper GJ, Garmirian LP, Fogerson PM, Lin CH, et al. Electrical impedance myography in the assessemnt of disuse atrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(10):1806–10.
82. Steihaug OM, Bogen B, Kristoffersen MH, Ranhoff AH. Bones, blood and steel: How bioelectrical impedance analysis is affected by hip fracture and surgical implants. *J Electr Bioimpedance*. 2017;8(1):54–9.

83. Sergi G, Rui M De, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2014;1–7.
84. Liguori I, Curcio F, Russo G, Cellurale M, Aran L, Bulli G, et al. Risk of Malnutrition Evaluated by Mini Nutritional Assessment and Sarcopenia in Noninstitutionalized Elderly People. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(6):879–86.
85. Takahashi K, Kubo A, Ishimura K. Correlation among sarcopenia , malnutrition and activities of daily living in patients with vertebral compression fractures : a comparison based on admission and discharge parameters evaluating these conditions. *J. Phys. Ther. Sci.* 2018;1401–7.
86. Bruno Vellas, Yves Guigoz PJG, Fati Nourhashemi, David Bennahum SL, Albarede AJ-L. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and Its Use in Grading the Nutritional State of Elderly Patients. *Nutrition.* 1999;15(3):987–92.
87. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA(registered trademark)-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Heal Aging.* 2009;13(9):782–8.
88. Meinke P, Tanganelli F, Hofmeister F, Jarmusch S, Baber L, Mehaffey S, et al. Type-2 muscle fiber atrophy is associated with sarcopenia in elderly men with hip fracture. *Exp Gerontol [Internet].* 2021;144:111171. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111171>
89. Jarmusch S, Baber L, Bidlingmaier M, Ferrari U, Hofmeister F, Hintze S, et al. Influence of IGF-I serum concentration on muscular regeneration capacity in patients with sarcopenia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):1–11.
90. Schoser B, Grimm T. Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen. *Medizinische Genet.* 2009;21(3):381–92.
91. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(4):346–50.
92. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: Old and new concepts. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 2009;80(11):1186–93.

93. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: Molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(10):891–905. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70204-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70204-1)
94. Joyce N, Oskarsson B, Jin LW. Muscle Biopsy Evaluation in Neuromuscular Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):609–31.
95. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* [Internet]. 2000;1(5):293–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464847>
96. Swift CG. Prevention and management of hip fracture in older patients. *Practitioner*. 2011 Sep;255(1743):29-33
97. Santos MO, Gromicho M, Pinto S, de Carvalho M. Very late-onset amyotrophic lateral sclerosis in a Portuguese cohort. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2018;19(7–8):619–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1510010>
98. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, Aghamirsalim M, Pakbin M, Ramin S, et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye* [Internet]. 2020;34(8):1357–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-0806-3>
99. Ueshima J, Maeda K, Ishida Y, Shimizu A, Inoue T, Nonogaki T, et al. SARC-F Predicts Mortality Risk of Older Adults during Hospitalization. *J Nutr Heal Aging*. 2021;25(7):914–20.
100. Geerinck A, Beudart C, Reginster JY, Locquet M, Monseur C, Gillain S, et al. Development and validation of a short version of the Sarcopenia Quality of Life questionnaire: the SF-SarQoL. *Qual Life Res* [Internet]. 2021;30(8):2349–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02823-3>
101. Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, et al. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Neurophysiol* [Internet].

2017;128(3):495–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2016.11.026>

102. Wearing J, Konings P, De Bie RA, Stokes M, De Bruin ED. Prevalence of probable sarcopenia in community-dwelling older Swiss people- A cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–8.
103. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, Bauer JM, Schmidmaier R, The FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(5):895–9.
104. Steihaug OM, Gjesdal CG, Bogen B, Kristoffersen MH, Lien G, Ranhoff AH. Sarcopenia in patients with hip fracture: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One.* 2017;12(9):1–13.
105. González-Montalvo JI, Alarcón T, Gotor P, Queipo R, Velasco R, Hoyos R, et al. Prevalence of sarcopenia in acute hip fracture patients and its influence on short-term clinical outcome. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(9):1021–7.
106. Jung HJ, Lee YM, Kim M, Uhm KE, Lee J. Suggested assessments for sarcopenia in patients with stroke who can walk independently. *Ann Rehabil Med.* 2020;44(1):20–37.
107. Minetto MA, Busso C, Gambero G, Lalli P, Massazza G, Invernizzi M. Quantitative assessment of volumetric muscle loss: Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography. *Curr Opin Pharmacol [Internet].* 2021;57:148–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.02.002>
108. Fuller NJ, Laskey A. Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. *Clin Physiol.* 1992;12:253–66.
109. Seward B. Electrical Impedance Myography: Background, Current State, and Future Directions. *Muscle and Nerve.* 2009;40(6):936–46.
110. Aaron R, Esper GJ, Shiffman C a, Bradonjic K, Lee KS, Rutkove SB. Effects of age on muscle as measured by electrical impedance myography. *Physiol Meas.* 2006;27:953–9.
111. Rutkove SB, Caress JB, Cartwright MS, Burns TM, Warder J, David WS, et al.

Electrical impedance myography as a biomarker to assess ALS progression. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(5):439–45.

112. Garmirian LP, Chin AB, Rutkove SB. Discriminating neurogenic from myopathic disease via measurement of muscle anisotropy. *Muscle and Nerve.* 2009;39(1):16–24.
113. Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Correction: Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study (*PLoS ONE* (2018) 13:4 (e0194697) DOI: 10.1371/journal.pone.0194697). *PLoS One.* 2018;13(5):198318.
114. Li JY, Sun XH, Cai ZY, Shen D, Yang XZ, Liu MS, et al. Correlation of weight and body composition with disease progression rate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep [Internet].* 2022;12(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16229-9>
115. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJGM, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: An end stage with major disabilities. *Brain.* 2011;134(11):3167–75.
116. Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Correction: Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study (*PLoS ONE* (2018) 13:4 (e0194697) DOI: 10.1371/journal.pone.0194697). *PLoS One.* 2018;13(5):1–16.
117. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):875–90.
118. de Santana FM, Premaor MO, Tanigava NY, Pereira RMR. Low muscle mass in older adults and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol [Internet].* 2021;152(June):111461. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111461>
119. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: Advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(6):632–8.
120. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin*

North Am. 2002;28(4):779–98.

121. Bassez G, Chapoy E, Bastuji-Garin S, Radvanyi-Hoffman H, Authier FJ, Pellissier JF, et al. Type 2 myotonic dystrophy can be predicted by the combination of type 2 muscle fiber central nucleation and scattered atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67(4):319–25.
122. Drey M, Grösch C, Neuwirth C, Bauer JM, Sieber CC. The Motor Unit Number Index (MUNIX) in sarcopenic patients. *Exp Gerontol [Internet].* 2013;48(4):381–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2013.01.011>
123. Joyce NC, Jin L. Muscle Biopsy Evaluation in Neuromuscular Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3). 609-631
124. Laguno M, Miró Ò, Perea M, Picón M, Urbano-Márquez Á, Grau JM. Muscle diseases in elders: A 10-year retrospective study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(6):378–84.
125. Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Pathogenese von Wundheilungsstörungen bei älteren Patienten. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2017;15(3):255–75.
126. Rangel Peniche DB, Raya Giorguli G, Alemán-Mateo H. Accuracy of a predictive bioelectrical impedance analysis equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in a non-Caucasian sample of older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(1):39–43.
127. Raaijmakers RHL, Ripken L, Ausems CRM, Wansink DG. CRISPR/Cas Applications in Myotonic Dystrophy: Expanding Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 27;20(15):3689.
128. Soltanzadeh P. Myotonic Dystrophies: A Genetic Overview. *Genes (Basel).* 2022;13(2):1–18.
129. Meola G. Myotonic dystrophy type 2: The 2020 update. *Acta Myol.* 2020;39(4):222–34.

Publikationsliste

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- Hofmeister F., Baber L., Ferrari U., Hintze S., Jarmusch S., Krause S., Meinke P., Mehaffey S., Neuerburg C., Tanganelli F., Schoser B., Drey M.
Late-onset neuromuscular disorders in the differential diagnosis of sarcopenia
BMC Neurology, 21, 241 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02264-y>

Weitere Ergebnisse der Studie NEUSARC wurden veröffentlicht in:

- Tanganelli F, Meinke P, Hofmeister F., Jarmusch S, Baber L, Mehaffey S, Hintze S, Ferrari U, Neuerburg C, Kammerlander C, Schoser B, Drey M.
Type 2 muscle fiber atrophy is associated with sarcopenia in elderly men with hip fracture. Experimental Gerontology Volume 144, 02 2021;
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111171>
- Marques J., Shokry E., Uhl O., Baber L., Hofmeister F., Jarmusch S., Bidlingmaier M., Ferrari U., Koletzko B., Drey M.
Sarcopenia: investigation of metabolic changes and its associated mechanisms
Skeletal Muscle volume 13 Volume 13, 2 (2023); <https://doi.org/10.1186/s13395-022-00312-w>
- Hintze S; Barber L. , Hofmeister F., Jarmusch S., Todorow V., Mehaffey S., Tanganelli F., Ferrari U., Neuerburg C., Teupser D., Bidlingmaier M., Marques J., Koletzko B., Schoser B., Drey M., Meinke P.
Exploration of mitochondrial defects in sarcopenic hip fracture patients
Heliyon 2022. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11143>
- Jarmusch Stefanie; Baber L; Bidlingmaier M; Ferrari U; Hofmeister F.; Hintze S; Mehaffey S; Meinke P; Neuerburg C; Schoser B; Tanganelli F; Drey M.
Influence of IGF-I serum concentration on muscular regeneration capacity in sarcopenic patients
BMC Musculoskeletal Disorders 22, 807 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04699-3>